

Morphometrische Untersuchungen bei genetischer Kleinhirnhypoplasie des Hundes

von Alexander Lauda

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Morphometrische Untersuchungen bei genetischer Kleinhirn-
hypoplasie des Hundes

von Alexander Lauda
aus Tübingen

München 2018

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Prof. Andrea Fischer

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Prof. Dr. Clemens Knospe

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Für meine Lieben.

„Was wir wissen, ist ein Tropfen, was wir nicht wissen, ein Ozean.“

Sir Isaac Newton

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Aufbau und Entwicklung der hinteren Schädelgrube.....	3
1.1.	Begrenzung und Inhalt der hinteren Schädelgrube des Hundes.....	3
1.2.	Pränatale Entwicklung.....	3
1.2.1.	Chondrokranium.....	4
1.2.2.	Osteokranium	4
1.3.	Postnatale Entwicklung.....	4
2.	Aufbau und Entwicklung des Kleinhirns.....	6
2.1.	Anatomie des Kleinhirns des Hundes	6
2.1.1.	Makroskopischer Aufbau	6
2.1.2.	Mikroskopischer Aufbau.....	8
2.1.2.1.	Kleinhirnrinde	8
2.1.2.2.	Kleinhirnmark	9
2.2.	Pränatale Entwicklung.....	9
2.2.1.	Allgemeine Entwicklung des Nervensystems	9
2.2.2.	Bildung des zentralen Nervensystems.....	9
2.2.3.	Bildung des Gehirns	10
2.2.4.	Bildung des Kleinhirns.....	11
2.2.5.	Histogenese des Kleinhirns	12
2.3.	Postnatale Entwicklung.....	13
3.	Missbildungen von Kleinhirn und hinterer Schädelgrube.....	14
3.1.	Klassifizierung	14
3.2.	Ausgewählte Missbildungen	14
3.2.1.	Chiari-Malformation	14
3.2.1.1.	Chiari-like-Malformation des Hundes	21
3.2.2.	Dandy-Walker Malformation.....	24
3.2.2.1.	Dandy-Walker Malformation beim Hund.....	30
3.2.3.	Blake-Pouch-Zyste	31
3.2.4.	Megacisterna magna.....	32
3.2.5.	Arachnoidzysten.....	32
3.2.6.	Joubert-Syndrom	33

3.2.7.	Rhombenzephalosynapsis	33
4.	Morphometrie der hinteren Schädelgrube	33
4.1.	Geschichte der bildgebenden Diagnostik (Röntgen, CT, MRT)	33
4.2.	Morphometrische Studien der hinteren Schädelgrube	34
4.2.1.	Chiari-Malformation des Menschen.....	35
4.2.1.1.1.	Chiari-like-Malformation des Hundes	41
4.2.2.	Dandy-Walker-Malformation.....	46
4.2.2.1.	Missbildungen des Vermis beim Hund	47
4.2.2.1.1.	Bildgebende Diagnostik und pathologische Untersuchung	47
5.	VLDL-Rezeptordefekt und Dysequilibrium-Syndrom.....	50
5.1.	Der Reelin-Signalweg	50
5.1.1.	Reeler-Mäuse und Entdeckung des Reelin-Gens	50
5.1.2.	Reelin-Gen (RELN) und Reelin-Protein	51
5.1.3.	Expression und Funktion von Reelin während der Gehirnentwicklung	51
5.1.4.	Reelin-Rezeptoren	52
5.2.	Dysequilibrium-Syndrom.....	53
5.3.	VLDL-Rezeptordefekt beim Hund.....	57
III.	PUBLIKATION	58
IV.	DISKUSSION	69
V.	ZUSAMMENFASSUNG	74
VI.	SUMMARY.....	76
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	78
VIII.	DANKSAGUNG	100

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ApoER2	Apolipoprotein-E-Rezeptor 2
CFR	Caudal fossa ratio
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
CM	Chiari-Malformation
cm ²	Quadratcentimeter
CSF	Liquor cerebrospinalis
CT	Computertomogramm
DES	Dysequilibriumsyndrom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DWM	Dandy-Walker-Malformation
DWV	Dandy-Walker-Variante
FOXC1	Forkhead box C1
I.E.	Internationale Einheiten
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
Mb	Megabasen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MRT	Magnetresonanztomogramm
NMR	Kernmagnetischen Resonanz
SSW	Schwangerschaftswoche
VLDLR	Very-low-density-lipoprotein-Rezeptor
<i>vldlr</i>	Very-low-density-lipoprotein-Rezeptor-Gen

I. EINLEITUNG

Morphometrische Messungen der hinteren Schädelgrube werden in der Humanmedizin in erster Linie bei der Chiari-Malformation (CM) durchgeführt. In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass bei dieser Erkrankung eine verkleinerte hintere Schädelgrube auftritt (NISHIKAWA et al., 1997; MILHORAT et al., 1999; KARAGOZ et al., 2002; AYDIN et al., 2005; BAGCI et al., 2013; ALPERIN et al., 2014).

In der Veterinärmedizin wurde beim Hund eine Chiari-like-Malformation beschrieben. Bei dieser tritt ebenfalls eine verkleinerte hintere Schädelgrube auf. Des Weiteren kommt es zu einer Syringomyelie. Eine Rasseprädisposition bezüglich dieser Erkrankung wurde beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) und Belgischen Zwerggriffon nachgewiesen. Insbesondere beim CKCS wurden Messungen zur Beurteilung der Größe der hinteren Schädelgrube durchgeführt (GARCIA-REAL et al., 2004; CARRERA et al., 2009; SCHMIDT et al., 2009).

In jüngster Zeit wurde eine zweite Erkrankung mit Veränderung der Größe der hinteren Schädelgrube beim Hund nachgewiesen. Betroffen waren Tiere der Rasse Eurasier. Klinisch zeigte sich eine nicht progressive Kleinhirntaxie ab einem Alter von sechs bis acht Wochen. In der Schnittbildgebung der klinisch auffälligen Tiere zeigte sich ein Fehlen der kaudalen Anteile des Kleinhirnvermis und der Kleinhirnhemisphären mit vermehrten Liquoransammlungen in diesem Bereich und bei einigen Tieren eine subjektiv vergrößerte hintere Schädelgrube. Aufgrund der vorliegenden Befunde wurde die Erkrankung als Dandy-Walker-ähnliche Missbildung eingestuft. Flächenmessungen bestätigten den subjektiven Eindruck der vergrößerten Schädelgruben bei einigen Tieren. Jedoch ergab sich auch eine große Varianz der Messwerte bei den Tieren mit subjektiv normal großer hinterer Schädelgrube (BERNARDINO et al., 2015). Die genetische Testung erbrachte eine Punktmutation im Very-low-density-lipoprotein-Rezeptor-Gen (*vldlr*). Hierbei handelt es sich um die erste genetisch identifizierte Kleinhirnhypoplasie beim Hund (GERBER et al., 2015).

Ziel der Studie war die Validierung eines größenunabhängigen Parameters, der die relative Größe der hinteren Schädelgrube beschreibt (caudal fossa ratio, CFR), und dessen Anwendung zur Charakterisierung einer genetischen Kleinhirnhypop-

lasie beim Eurasier und zum Vergleich verschiedener Hunderassen, Schädelformen und Altersklassen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Aufbau und Entwicklung der hinteren Schädelgrube

1.1. Begrenzung und Inhalt der hinteren Schädelgrube des Hundes

Die Schädelhöhle (Cavum cranii) ist in zwei Teile untergliedert. In der größeren rostralen Schädelhöhle liegt das Großhirn und in der kaudalen kleineren das Rautenhirn. Abgegrenzt werden die beiden Schädelhöhlen dorsal durch das Tentorium cerebelli, basal durch das Dorsum sellae turcicae sowie lateral jeweils durch die Crista pars petrosae.

An der Schädelbasis lassen sich durch Einziehungen drei Schädelgruben unterscheiden. Die Fossa cranii rostralis ist die größte und reicht von der Siebbeinplatte bis zur Crista orbitosphenoidalis. Ihre Basis wird, ebenso wie die der Fossa cranii media, durch das Os sphenoidale gebildet. Die Fossa cranii media wird von der Fossa cranii caudalis durch das Dorsum sellae turcicae getrennt. Die knöcherne Grundlage der hinteren Schädelgrube bildet das Basiokzipitale, seitlich begrenzt durch den Felsenanteil des Schläfenbeins. Sie reicht bis zum Foramen magnum (NICKEL et al., 1984a; KÖNIG & LIEBICH, 2009; EVANS & DE LAHUNTA, 2013). Die hintere Schädelgrube umschließt das Rautenhirn (Rhombenzephalon). Die beiden Anteile des Rhombenzephalons sind Nachhirn (Myelenzephalon) und Hinterhirn (Metenzephalon). Das Myelenzephalon umfasst die Medulla oblongata, das Velum medullare caudale und den kaudalen Teil des vierten Ventrikels. Als Metenzephalon sind die Pons, das Kleinhirn, das Tegmentum metencephali und das Velum medullare rostrale zusammengefasst (KÖNIG & LIEBICH, 2009).

1.2. Pränatale Entwicklung

Der Schädel besteht aus dem Hirnschädel (Neurokranium) und dem Gesichtsschädel (Splanchnokranium). Er entsteht aus dem Mesenchym, welches das sich entwickelnde Gehirn umgibt. Der Ursprung der Skelettsubstanz liegt zum einen in Somiten, zum anderen in Mesenchym ektodermalen Ursprungs aus der Neuralleiste. Es bildet sich zunächst ein knorpeliges Chondrokranium aus, auch wenn schon vor dessen Vollendung die ersten Deckknochen erscheinen. Ausschließlich enchondral entstehen im Bereich des Neurokraniums das Siebbein (Os ethmoidale) und das Keilbein (Os sphenoidale). Rein durch desmale Ossifikation hingegen

entstehen das Zwischenscheitelbein (Os interparietale), das Scheitelbein (Os parietale) und das Stirnbein (Os frontale). Als Mischknochen werden das Hinterhauptbein (Os occipitale) und das Schläfenbein (Os temporale) angelegt. Die durch enchondrale Ossifikation entstandenen Ersatzknochen bilden dann zusammen mit den Deckknochen den endgültigen Schädel. Das Mesenchym des Neurokraniums stammt vom Kopffortsatz sowie den okzipitalen Skleromen ab. Im mesenchymalen Stadium der Schädelentwicklung bilden diese zunächst auf beiden Seiten die Parachordalia. Hieraus entwickelt sich der mittlere Schädelbalken, der im weiteren Verlauf vom vorderen und hinteren Schädelbalken ergänzt wird, bis das Mesenchym die Gehirnanlage vollständig umgibt (SCHNORR & KRESSIN, 2001; PARISI & DOBYNS, 2003; RÜSSE & SINOWATZ, 2008).

1.2.1. Chondrokranium

Am Neurokranium unterliegt nur die Schädelbasis einer Verknorpelung. Zuerst werden die Cartilagines parachordalia gebildet, die dann zur Basalplatte verwachsen und sich mit der Cartilago occipitalis vereinigen. Rostral des Kopffortsatzes entstehen die Cartilagines hypophyseales. Sie verbinden sich vor und hinter der Hypophysengrube. Aus ihnen geht der Keilbeinkörper hervor. Die Grundlage des Siebbeins sind die Cartilagines trabeculares, die sich rostral bilden (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008).

1.2.2. Osteokranium

Im Allgemeinen entstehen die Deckknochen früher als die Ersatzknochen. In jedem Skelettsegment ist hierbei mindestens ein Ossifikationskern vorhanden. Das Wachstum erfolgt durch den Umbau des Knorpels im Inneren und gleichzeitige Vermehrung in der Peripherie (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008).

1.3. Postnatale Entwicklung

Der Schädel unterliegt pränatal einer starken Veränderung. Bei der Geburt ist er weitestgehend rund und erhält seine definitive Form erst postnatal (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008). Die Schädel einzelner Rassen unterscheiden sich hierbei zum Teil sehr stark. Man unterscheidet Rassen mit kurzer Nase (brachiozephale), langer Nase (dolichocephale) und einer mittellangen Nase (mesatizephale). Beim Deutschen Schäferhund, exemplarisch für eine mesatizephale Hunderasse, haben die Welpen kurz nach der Geburt ein breites und rundli-

ches Neurocranium. Das Wachstum erfolgt longitudinal. Es entsteht nach und nach eine längere Schädelform (ONAR & GUNES, 2003).

2. Aufbau und Entwicklung des Kleinhirns

Das Kleinhirn koordiniert Körperhaltung und Bewegung. Es erkennt Fehler in Bewegungen und korrigiert diese. Zusätzlich werden Fehler im Vestibularreflex korrigiert. Neben der Bewegungssteuerung ist das Kleinhirn auch wichtig für das sensomotorische Timing und zur Einschätzung wie sich Entfernungen von Gegenständen ändern (EVANS & DE LAHUNTA, 2013).

2.1. Anatomie des Kleinhirns des Hundes

2.1.1. Makroskopischer Aufbau

Das Kleinhirn (Zerebellum) stellt den dorsalen Teil des Metenzephalons dar und befindet sich in der hinteren Schädelgrube. Vom Großhirn ist es durch das Tentorium cerebelli getrennt (JAGGY, 2007). Die Gestalt des Kleinhirns ist weitestgehend kugelig (NICKEL et al., 1984b; KÖNIG & LIEBICH, 2009). Verbindungen bestehen nach rostral an das Mittelhirn über die Pedunculi cerebrales rostrales und das Velum medullare rostrale, nach ventral an die Pons über die Pedunculi cerebrales medii und kaudal mit der Medulla oblongata über die Pedunculi cerebrales caudales und das Velum medullare caudale (NICKEL et al., 1984b; BUDRAS, 2000; KÖNIG & LIEBICH, 2009). Das Kleinhirn ist grob in den medianen Vermis und die beiden Kleinhirnhemisphären gegliedert (NICKEL et al., 1984b; BUDRAS, 2000; JAGGY, 2007; KÖNIG & LIEBICH, 2009). Der Vermis wird wiederum in drei Lappen eingeteilt. Rostral liegt der Lobus rostralis (Archizerebellum). Dieser wird vom Lobus caudalis (Neozerebellum) durch die Fissura prima getrennt. Am kaudovertralen Ende des Vermis liegt der Lobus flocculonodularis (Paleozerebellum), der vom Lobus caudalis durch die Fissura uvulonodularis getrennt ist. Lobus rostralis und Lobus caudalis werden zusammen als Corpus cerebelli bezeichnet und sind der dominierende Teil des Vermis (NICKEL et al., 1984b; JAGGY, 2007; KÖNIG & LIEBICH, 2009). Durch kleine Fissuren wird der Vermis in neun Lobuli unterteilt [Tabelle 1]. Der Lobus flocculonodularis besteht aus dem Nodus und den Flocculi. Die Fissura prima trennt den Lobus rostralis und den Lobus caudalis des Vermis am Übergang von Culmen zur Declive. Die Fissura secunda trennt wiederum den Uvula und die Pyramis des Lobus caudalis voneinander, jedoch nicht über die ganze Breite des Corpus cerebelli.

Tabelle 1 Einteilung des Vermis cerebelli in die neun Lobuli.

Lobi cerebelli	Lobuli cerebelli	Fissuren
Lobus rostralis	Lingula	rostral
		Fissura precentralis / post-lingualis
	Lobus centralis	Fissura praeculminata / postcentralis
Lobus caudalis	Culmen	Fissura prima
	Declive	Fissura postclivalis
	Folium vermis	Fissura intercruralis / horizontalis
	Tuber vermis	Fissura praepyramidalis
	Pyramis	Fissura secunda
	Uvula	Fissura uvulonodularis
Lobus flocculonodularis	Nodulus	kaudal

Uvula und Pyramis verschmelzen an den Seiten zu den Paraflocculi dorsales et ventrales. Nach rostral wird die Pyramis durch die Fissura praepyramidalis vom Tuber vermis getrennt. Im Lobus rostralis trennt die Fissura praeculminata das Culmen vom Lobus centralis (NICKEL et al., 1984b).

Die Anteile zwischen der Fissura prima und der Fissura praepyramidalis (Declive, Folium, Tuber vermis) werden als Lobulus medianus bezeichnet. Die lateralen Ausläufer des Lobulus medianus bilden den größten Teil der Kleinhirnhemisphären. Der Lobulus simplex geht von der Declive aus und umgreift rostral spangenartig den Lobus rostralis. Die seitlichen Ausläufer des Folium und Tuber vermis lassen den Lobulus ansiformis mit seinen beiden Schenkeln, dem Crus caudale und dem Crus rostrale, entstehen. Der Sulcus intercruralis trennt das Crus caudale und das Crus rostrale. Das Crus caudale biegt neben der Pyramis fast rechtwinklig kaudoventral ab und bildet dann den Lobulus paramedianus. Die Seitenausläufer

des Culmen bilden den Lobulus quadrangularis und die Seitenblätter des Lobulus centralis (NICKEL et al., 1984b).

Im Medianschnitt zeigt sich die äußere graue Rindenschicht (Cortex cerebelli) um das weiße, baumartig verzweigte Kleinhirnmark (Corpus medullare) angeordnet. Diese Windungen treten im Medianschnitt als Lebensbaum (Arbor vitae cerebelli) in Erscheinung (NICKEL et al., 1984b; BUDRAS, 2000; KÖNIG & LIEBICH, 2009). In der weißen Substanz befinden sich die drei Kleinhirnkern (Nucleus dentatus, fastigii, interpositus) (JAGGY, 2007).

2.1.2. Mikroskopischer Aufbau

Die Oberfläche des Kleinhirns ist von der Rindenschicht (Cortex cerebelli) überzogen. Darunter liegt der deutlich größere Markkörper (Corpus medullare), der eine starke Entfaltung in den Kleinhirnhemisphären aufweist. Der Markkörper bildet mit seinen zarten Marklamellen (Lamellae medullares) die Grundlage der blättchenartigen Kleinhirnwindungen (Folia cerebelli) (NICKEL et al., 1984b).

2.1.2.1. Kleinhirnrinde

In der Kleinhirnrinde lassen sich drei Schichten unterscheiden. Am weitesten außen liegt die Molekularschicht (Stratum moleculare). Die mittlere Schicht bildet die Schicht der Purkinje-Zellen (Stratum ganglionare). Die Körnerschicht (Stratum granulare) liegt am weitesten innen (NICKEL et al., 1984b; EVANS & DE LAHUNTA, 2013).

Als Sternzellen werden die Nervenzellen der zellarmen Molekularschicht bezeichnet. Die äußeren Sternzellen haben Kontakt zu den Dendriten der Purkinje-Zellen. Die inneren Sternzellen, auch Korbzellen genannt, bilden einen Faserkorb um den Zellleib der Purkinje-Zellen und marklosen Nervenfasern (NICKEL et al., 1984b; EVANS & DE LAHUNTA, 2013).

Die Schicht der Purkinje-Zellen ist geprägt durch große birnenförmige Nervenzellen. Diese liegen in lockeren Reihen am äußeren Rand der Körnerschicht. Die Dendriten der Purkinje-Zellen verzweigen sich senkrecht zur Längsachse des Kleinhirnblattes und das Axon zieht durch die Körnerschicht und die Marklamelle zu den Kleinhirnkernen. Das Axon der Purkinje-Zellen ist die einzige efferente Faser der Kleinhirnrinde (NICKEL et al., 1984b; EVANS & DE LAHUNTA, 2013).

Mit die kleinsten Nervenzellen finden sich in der Körnerschicht. Diese kleinen runden Zellen fügen sich zu dichten Lagern zusammen und sind sehr arm an Zytoplasma. Im Schnittbild erinnern sie daher stark an Lymphozyten. Die Körnerzellen schicken ein Axon in die Molekularschicht. Dieses gabelt sich dort T-förmig, verläuft in der Längsachse des Kleinhirnblattes und verbindet sich mit den Dendritbäumen der Purkinje-Zellen. Als weitere Zellpopulation treten an der Grenze zur Molekularschicht die Golgi-Zellen auf. Die Dendriten der Golgi-Zellen verzweigen sich in alle Richtungen der Molekularschicht. Zusätzlich gibt es in der Körnerschicht zellkernfreie Inseln, deren Ultrastruktur einen Reichtum an Synapsen zeigt (NICKEL et al., 1984b; EVANS & DE LAHUNTA, 2013).

2.1.2.2. Kleinhirnmark

In der Kleinhirnrinde liegen die Kleinhirnkerne. Der Nucleus fastigii (Dachkern) liegt neben der Mittelebene unmittelbar über dem Recessus tecti ventriculi IV in das Marklager des Vermis eingefügt. Der Nucleus dentatus (Zahnkern) liegt im Mark der Hemisphären. Zwischen dem Nucleus fastigii und dem Nucleus dentatus liegt der Nucleus interpositus cerebelli (NICKEL et al., 1984b; EVANS & DE LAHUNTA, 2013).

2.2. Pränatale Entwicklung

2.2.1. Allgemeine Entwicklung des Nervensystems

Die Keimscheibe der Säugetiere (Embryoblast) besteht zu Beginn aus zwei Keimblättern (Ektoderm und Entoderm). Im dorsokaudalen Abschnitt entwickelt sich der Primitivstreifen. Diese bandartige Zellansammlung verlängert sich nach kaudal durch Zellvermehrung. An seinem kranialen Ende bildet sich der Primitivknoten durch eine verstärkte Zellvermehrung. Primitivstreifen und Primitivknoten werden als Primitivorgane bezeichnet. Vom Primitivknoten wächst der Kopffortsatz nach vorn und vereinigt sich mit dem Entoderm. Vor dieser Vereinigungsstelle liegt die Praechordalplatte, aus welcher der vordere Teil der Chorda und das rostrale Mesenchym hervorgehen. Der hintere Teil der Chorda bildet sich aus dem Kopffortsatz. Weitere Zellproliferation in diesem Bereich lässt das Mesoderm zwischen Ekto- und Endoderm entstehen (RÜSSE & SINOWATZ, 2008).

2.2.2. Bildung des zentralen Nervensystems

Der Chorda-Mesoderm-Komplex indiziert im Ektoderm die Anlage des zentralen

Nervensystems. Vor dem Primitivknoten und dorsal vom sich entwickelnden Chordafortsatz entwickelt sich im Ektoderm die Neuralplatte aus. Dies geschieht gegen Ende der zweiten Entwicklungswoche. Die seitlichen Ränder der Neuralplatte wölben sich im weiteren Verlauf auf. Die dadurch entstehenden Neuralfalten bilden dann die Begrenzung der Neuralrinne. Sie vereinigen sich und bilden nach dem Schluss das Neuralrohr mit Zentralkanal. Dieser Schluss, der bei den Haussäugetieren im mittleren Bereich der Neuralplatten einsetzt, findet beim Hund am 17. Tag statt. An beiden Enden des Neuralrohr befindet sich jeweils eine Öffnung, der Neuroporus anterior und der Neuroporus posterior. Hierüber ist das Neuralrohr mit der Amnionhöhle verbunden. Der Schluss der Neuropori erfolgt relativ spät. Zuerst schließt sich der anteriore und später der posteriore (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008; BARKOVICH et al., 2009; SHEKDAR, 2011).

Die Bildung der beiden Neuralleisten erfolgt nach der Verschmelzung der Neuralfalten zum Neuralrohr. Sie gliedern sich in einen Kopfteil (Kopfneuralleisten) und einen Rumpfteil (Rumpfneuralleiste) und reichen vom Mesenzephalon bis in den Bereich der kaudalen Somiten. Aus der Neuralleiste bilden sich verschiedene Anteile des Nervensystems. Im Bereich des Rückenmarks bildet sich aus jedem Somiten ein Spinalganglion und in ähnlicher Weise im Kopfbereich sensible Ganglien der Gehirnnerven V, VII, IX und X. Andere Zellen der Neuralleiste differenzieren sich zu Mesenchymzellen des Kopfmesektoderms, aus denen unter anderem Knochen und Muskeln des Schädels entstehen (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008; BARKOVICH et al., 2009).

2.2.3. Bildung des Gehirns

Schon frühzeitig lassen sich am Neuralrohr die Anlagen des Gehirns und des Rückenmarks unterscheiden. Aus dem kranialen Anteil entwickeln sich die beiden Gehirnbläschen (Archenzephalon und Deuterenzephalon) und aus dem kaudalen Drittel das Rückenmark. Kurz nach Schluss des vorderen Neuroporus hat sich die Gehirnlage um den mittleren Schädelbalken eingebogen. Getrennt werden sie durch die Plica ventralis encephali. Im weiteren Verlauf entwickelt sich dieser Grenzbereich stärker und wird dann als Mesenzephalon bezeichnet. Zwar stellt das Mesenzephalon kein deutlich selbstständiges Bläschen dar, trotzdem wird es in einen vorderen (Prosenzephalon), mittleren (Mesenzephalon) und hinteren (Rhombenzephalon) untergliedert. Man spricht jetzt vom dreiblasigen Stadium.

Gleichzeitig biegt sich das Neuronalrohr nach ventral und es entstehen zwei Krümmungen, zum einen die Flexura cervicalis zwischen Rhombenzephalon und Rückenmark, zum anderen die Flexura mesencephalica im Bereich des Mittelhirns. Die Gehirnanlage hat sich jetzt in typischer Hufeisenform um den mittleren Schädelbalken gelegt (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008).

In der weiteren Entwicklung entstehen aus dem Prosenzephalon die paarigen Endhirnbläschen als Anlagen des Telenzephalons. Aus dem verbleibenden Material des Prosenzephalons entsteht das Dienzephalon, aus dem sich die Augenbläschen vorstülpen. Das Mesenzephalon bleibt vorerst weitgehend unverändert. Das Dach des Rhombenzephalons wird zu einer dünnen Schicht ausgezogen und der Anteil kranial der kurzfristig bestehenden Flexura pontina wird zum Metenzephalon. Das Metenzephalon beinhaltet die Anlagen des Kleinhirns und der Brücke. Der kaudale Abschnitt wird zum Myelenzephalon mit der Anlage der Medulla oblongata. Dieses Stadium wird als fünfblasiges Stadium bezeichnet (SCHNORR & KRESSIN, 2001; RÜSSE & SINOWATZ, 2008; BARKOVICH et al., 2009).

2.2.4. Bildung des Kleinhirns

Während der Entwicklung der Flexura pontina dehnt sich der vierte Ventrikel kompensatorisch in seinem mittleren Teil zur Seite hin aus. Die Deckplatte wird hierdurch rautenförmig. Das Kleinhirn entwickelt sich aus dem dorsalen Teil der Flügelplatten des Metenzephalons, beginnend von den Kleinhirnwülsten (verdickter anterolateraler Anteil der Rautenlippen). Die Kleinhirnwülste sind im rostralen Teil des Metenzephalons miteinander verbunden und stellen die einheitliche Anlage des Kleinhirns dar. Im Folgenden sinkt die Brückenbeuge ein und die Kleinhirnanlage wächst weiter, so dass die quergestellte Kleinhirnplatte entsteht. Aus ihrem mittleren Teil bildet sich der Kleinhirnvermis und aus dem lateralen Bereich die Kleinhirnhemisphären. Durch die entstehende Fissura uvulonodularis wird der Lobus flocculonodularis vom restlichen Vermis (Corpus cerebelli) getrennt. Etwas später wird der Corpus cerebelli durch die Fissura postculminata in den Lobus rostralis und den Lobus caudalis geteilt. Zusätzlich kommt es zur Abgrenzung der Uvula von der Pyramis durch die Fissura postpyramidalis. Die Abschnitte der ehemaligen Deckplatte vor und hinter dem Kleinhirn differenzieren sich zu Velum medullare rostrale und zum Velum medullare caudale (RÜSSE & SINOWATZ, 2008; BARKOVICH et al., 2009; SHEKDAR, 2011).

2.2.5. Histogenese des Kleinhirns

Schon früh kann eine Gliederung des sich bildenden Kleinhirns erkannt werden. In der Ventrikularschicht beginnt die Zellproliferation und die Neuroepithelzellen wandern in die Peripherie. Zusätzlich kann man eine Intermediärschicht und eine Marginalschicht erkennen. Später findet die Zellvermehrung in der inneren (Subventrikularzone) und äußeren (äußere Körnerschicht) Keimschicht statt. Aus der inneren Keimschicht gehen die Neurone der Kleinhirnerne und die Purkinje-Zellen hervor. Die Zellkörper der jungen Purkinje-Zellen werden in die Peripherie des Kleinhirns verlagert. Hier ordnen sie sich in einer Lage an der Innenseite der äußeren Körnerschicht an, woraufhin sich die charakteristischen Dendriten ausbilden. Die Purkinje-Zellen formieren sich zum Stratum gangliosum der Kleinhirnrinde. Die Axone der Purkinje-Zellen bilden Synapsen mit den Kleinhirnerne und stellen das einzige efferente Fasersystem der Kleinhirnrinde dar. Aus der äußeren Körnerschicht entstehen zum einen die Korbzellen, die zur Purkinje-Zellschicht wandern und mit diesen Synapsen bilden. Zum anderen differenzieren sich hier die Sternzellen. Eine weitere Zellpopulation, die in der äußeren Körnerschicht differenziert wird, sind die Körnerzellen. Diese wandern in tiefere Bereiche der Kleinhirnrinde. Hierzu bilden sie Fortsätze aus und wandeln sich in bipolare Zellen um. Die beiden Fortsätze (Parallelfasern) verschmelzen zu einem T-förmigen Axon. Neue Parallelfasern liegen stets oberhalb schon vorhandener Parallelfasern und sind somit immer am nächsten an der Pia mater. Jede Körnerzelle bildet zudem einen nach innen gerichteten Fortsatz aus, entlang dessen das Perikaryon der Körnerzelle sich aus der äußeren Körnerschicht in die Tiefe verlagert. Dies geschieht an den Purkinje-Zellen vorbei. Die Wanderung erfolgt entlang der Bergmann-Gliazellen, einer speziellen Art der Gliazellen. Nach dem Passieren der Purkinje-Zellen verlassen die Körnerzellen ihre Leitstruktur und ordnen sich zur inneren Körnerschicht, dem Stratum granulosum, an. Zusätzlich nehmen die Parallelfasern der Körnerzellen synaptischen Kontakt mit den Dendriten der Purkinje-Zellen auf. Hierdurch bildet jede Purkinje-Zelle mit mehreren hunderttausend Parallelfasern Synapsen aus. Durch die ständige Verlagerung der Körnerzellen aus der äußeren Körnerschicht verarmt diese zunehmend an Zellkernen. Sie wird so zum oberflächlichen faserreichen Stratum moleculare der Kleinhirnrinde (RÜSSE & SINOWATZ, 2008; BARKOVICH et al., 2009; SHEKDAR, 2011).

2.3. Postnatale Entwicklung

Bei Tierarten, die schon kurz nach der Geburt laufen können (Rind, Pferd), ist das Kleinhirn wesentlich weiter differenziert als bei Tierarten, die sich erst einige Wochen nach der Geburt koordiniert fortbewegen (Hund, Katze, Ratte, Primaten) (PHEMISTER & YOUNG, 1968; RÜSSE & SINOWATZ, 2008; GROSS et al., 2010).

Bei der Geburt ist das Kleinhirn makroskopisch halb so groß wie beim erwachsenen Tier. Die großen Lobuli sind aber schon erkennbar (PHEMISTER & YOUNG, 1968). Das Kleinhirn des Hundes hat ungefähr ab der sechsten Woche nach der Geburt ein makroskopisch reifes Aussehen. Die MRT-Änderungen sind im Vergleich zu den histologischen Veränderungen verzögert sichtbar (GROSS et al., 2010).

Beim Hund erreicht die äußere Körnerschicht erst am siebten Tag nach der Geburt ihre stärkste Ausbildung (RÜSSE & SINOWATZ, 2008).

3. Missbildungen von Kleinhirn und hinterer Schädelgrube

3.1. Klassifizierung

Frühe Versuche zur Klassifizierung von Missbildungen des Kleinhirns und der hinteren Schädelgrube wurden anhand der phänotypischen Ausprägung in CT und MRT vorgenommen. Die Einteilung erfolgte in drei große Gruppen: Dandy-Walker-Komplex, prominente Cisterna magna und Zysten der hinteren Schädelgrube. Einteilungskriterien waren die Kommunikation von Liquor cerebrospinalis (CFS) mit dem vierten Ventrikel und die Atrophie von Kleinhirnhemisphären und / oder -vermis (BARKOVICH et al., 1989). Ein neueres, auf MRT-Morphologie basierendes Klassifizierungssystem unterteilte die Missbildungen in Kleinhirnhypoplasie und -dysplasie. Die Feineinteilung erfolgte über den Schweregrad (fokal, generalisiert) und die betroffenen Strukturen (vierter Ventrikel, Vermis, Hemisphären etc.) (PATEL & BARKOVICH, 2002).

Ein erstes Klassifizierungsschema basierend auf der embryologischen Herkunft der Missbildungen erschien kurze Zeit später. Die grobe Einteilung erfolgte nach den betroffenen Strukturen in sechs Kategorien: 1) Mittel- und Hinterhirn, 2) vornehmlich Mittelhirn, 3) vornehmlich Kleinhirn, 4) vornehmlich das untere Hinterhirn, 5) hintere Schädelgrube und 6) pränatal einsetzende Degeneration (PARISI & DOBYNS, 2003). Seither hat sich die Einteilung nach genetischen und embryologischen Gesichtspunkten durchgesetzt. Je nach Vorhandensein des genetischen Hintergrundes erfolgte die Einteilung nach dem Genotyp oder dem klinisch-radiologischen Phänotyp (BARKOVICH et al., 2009).

3.2. Ausgewählte Missbildungen

3.2.1. Chiari-Malformation

Bei der Chiari-Malformation (CM) handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen unklarer Ätiologie, die als eine kaudale Verlagerung der Anteile der hinteren Schädelgrube in den Spinalkanal beschrieben wurden (AYDIN et al., 2005). Ende des 19. Jahrhunderts wurde sie erstmals beim Menschen sowie in der Folge bei verschiedenen Säugetieren beschrieben und schließlich auch bei Versuchstieren induziert. Es handelt sich um eine angeborene Missbildung des kaudalen Kleinhirns und der hinteren Schädelgrube. Der österreichische Pathologe Hans Chiari (1851-1916) beschrieb bei der Obduktion von Kindern als

erster ausführlich eine Missbildung mit Hydrozephalus und Kleinhirnveränderungen (CHIARI, 1891). Chiari teilte seine erhobenen Befunde in vier Typen ein [Tabelle 2].

Tabelle 2 Definitionen der von Hans-Chiari entdeckten vier Typen der Missbildung bei Kleinkindern (CHIARI, 1891, 1896).

Klassifizierung	Beschreibung 1891	Beschreibung 1896
Typ I	Die Verlängerung der Tonsillen und der medialen Anteile der Lobi inferiores des Kleinhirns zu zapfenförmigen Fortsätzen, welche die Medulla oblongata in den Wirbelkanal begleiten.	
Typ II	Verlagerung von Teilen des Kleinhirns in den erweiterten Wirbelkanal innerhalb des verlängerten, in den Wirbelkanal hineinreichenden vierten Ventrikels.	Verlagerung von Teilen des Unterwurmes, respektive auch des Pons und der Medulla oblongata in den Wirbelkanal und die Verlängerung des vierten Ventrikels in den Wirbelkanal.
Typ III	Die Einlagerung des nahezu ganzen, selbst hydrozephalischen Kleinhirns in die Spina bifida cervicalis.	
Typ IV		Isolierte Kleinhirnhypoplasie oder -aplasie ohne Einlagerung in den Wirbelkanal.

a) Typ I

Dieser Typ ist charakterisiert durch eine kaudale Verlagerung der Kleinhirntonsillen durch das Foramen magnum in den Spinalkanal (LU et al., 2003; AYDIN et al., 2005). Dazugehörige Veränderungen sind eine kleine hintere Schädelgrube, eine inferiore Dislokation der Medulla und / oder des vierten Ventrikels, Hydrozephalus und verschiedene Knochenanomalien (MILHORAT et al., 1999; LU et al., 2003). Der Hauptgrund für die Herniation der Anteile der hinteren Schädelgrube in den Spinalkanal ist die Unterentwicklung des Os occipitale mit verschiedenen Skelettanomalien am Kraniozervikalgelenk. Daraus resultiert eine Kompression des Rhombenzephalons und in der Folge eine Herniation der Kleinhirntonsillen durch das Foramen magnum in den Spinalkanal (CHURCHER & CHILD, 2000). Aus klinischer Sicht spricht man vom adulten Typ (FRIEDE & ROESSMANN, 1976). Er tritt normalerweise nach der zweiten oder dritten Lebensdekade auf, resultierend aus der Enge der hinteren Schädelgrube und einhergehend mit Syringomyelie (NISHIKAWA et al., 1997; MILHORAT et al., 1999).

b) Typ II

Charakteristischerweise hernieren beim Typ II der CM nicht nur die Kleinhirntonsillen durch das Foramen magnum, sondern auch der vierte Ventrikel und die Medulla oblongata. Zusätzlich hierzu tritt eine Dysplasie des Os occipitale, Basilarinvagination und Konkavität des Clivus mit unterentwickelter hinterer Schädelgrube auf (NISHIKAWA et al., 1997; KARAGOZ et al., 2002). Oft tritt des Weiteren eine Spina bifida cervicalis mit Myelozele auf (CLELAND, 1883; ARNOLD, 1894; WOLPERT et al., 1987; STEVENSON, 2004). Klinisch betrachtet handelt es sich um den pädiatrischen Typ (FRIEDE & ROESSMANN, 1976; NISHIKAWA et al., 1997) mit einer Manifestation bereits im Mutterleib.

c) Typ III

Chiari beschrieb 1891 einen einzelnen Fall zervikaler Spina bifida kombiniert mit multiplen Kleinhirn- und Hirnstammläsionen (CHIARI, 1891). Später wurde die Definition erweitert. Patienten mit Herniation des Rhombenzephalons in eine tiefe okzipitale und / oder hohe zervikale Enzephalozele in Kombination mit Befunden in der Pathologie und Bildgebung, die einer CM Typ II entsprechen, wurden mit einbezogen (CASTILLO et al., 1992; IVASHCHUK et al., 2015). Der Typ III ist eine der selteneren Chiari Malformationen. Von den bisher 57 berichteten Fällen hatten 23 eine Enzephalozele in hoher zervikaler und tiefer okzipitaler Position, 8 waren in hoher zervikaler Position, 17 in tiefer okzipitaler und bei 9 war die Position nicht berichtet (IVASHCHUK et al., 2015).

d) Typ IV

Hierbei handelt es sich um eine Hypoplasie des Kleinhirns ohne Verlagerung in den Spinalkanal. In der Literatur findet sich jedoch kein Bericht, der der Originalpublikation von Chiari aus dem Jahr 1896 gleicht (TUBBS et al., 2016).

Heutzutage finden vor allem die Typen I und II große Beachtung. Zusätzlich wird auch über einen Typ 0 (CHERN et al., 2011) und einen Typ 1.5 (TUBBS & OAKES, 2004; KIM et al., 2010) diskutiert.

Der Typ II der Chiari Malformation wird auch als Arnold-Chiari-Malformation bezeichnet. Dieser Begriff wurde 1907 von Schwalbe und Gredig eingeführt (CHO & LEIPOLD, 1977b). Der deutsche Pathologe Julius Arnold hatte wie

schon Chiari eine Verlagerung des Rhombenzephalons durch das Foramen magnum beschrieben (ARNOLD, 1894). Bereits 1883 berichtete Cleland über eine ähnliche Missbildung bei einem Neugeborenen. In diesem Fall fanden sich ebenfalls eine zervikale Spina bifida und ein Hydrozephalus (CLELAND, 1883). Cleland fand jedoch in der Namensgebung von Schwalbe und Gredig keine Erwähnung.

Das am häufigsten berichtete Symptom bei CM Typ I ist subokzipitaler Kopfschmerz (MILHORAT et al., 1999; LU et al., 2003; AYDIN et al., 2005; BAGCI et al., 2013; ALPERIN et al., 2014). Dieser wird bei den meisten Erkrankten durch ein Valsalva-Manöver (forcierte Expiration gegen eine verschlossene Glottis), was unter anderem beim Stuhlgang durchgeführt wird, verstärkt (LU et al., 2003; ALPERIN et al., 2014). Die Kopfschmerzen werden als ein starkes, hämmerndes und / oder drückendes Gefühl an der Hinterseite des Kopfes beschrieben. Teilweise kommt es zu Ausstrahlungen nach kranial bis zum Scheitel und in das Gebiet der Orbita sowie nach kaudal bis in den Nacken und die Schultergegend (MILHORAT et al., 1999). Weitere Symptome sind Nackenschmerzen (LU et al., 2003; ALPERIN et al., 2014; GOEL, 2015), motorische und sensorische Defizite (ALPERIN et al., 2014), Par- und Hyperästhesie (AYDIN et al., 2005; BAGCI et al., 2013), Defizite im Seh- und Hörvermögen (MILHORAT et al., 1999; ALPERIN et al., 2014), Defizite des Gleichgewichtsorgans (Schwindel, Tinnitus, Koordinationsstörungen, Gangunsicherheiten) (MILHORAT et al., 1999; ALPERIN et al., 2014), Ausfallerscheinungen der unteren Gehirnnerven und des Hirnstamms (MILHORAT et al., 1999), Gesichtsschmerz und -taubheit sowie Muskelschwäche (AYDIN et al., 2005; ALPERIN et al., 2014). Selten treten Symptome wie Dysphagie, Schlafapnoe und Tremor auf (ALPERIN et al., 2014). Die Symptome sind hauptsächlich durch die Enge der hinteren Schädelgrube und die einhergehende Syringomyelie bedingt (AYDIN et al., 2005). Der Grund hierfür ist, dass die Syringomyelie eine Streckung und Aufblähung des Nervengewebes von Abschnitten der Zentralkanalhöhlen in das Parenchym des Spinalkanals bewirkt. Eine andere Ursache ist eine Abflussstörung des Liquor cerebrospinalis, die Kopfschmerzen, pseudotumorähnliche Episoden, Syringomyelie und Hydrozephalus verursacht. Des Weiteren kommt es zu Symptomen durch direkte Kompression von Nervengewebe (MILHORAT et al.,

1999).

Andererseits können Patienten mit Herniation der Kleinhirntonsillen auch asymptomatisch sein (AYDIN et al., 2005). Zusätzlich zeigen die bisherigen Studien auch, dass es weit mehr weibliche als männliche Erkrankte gibt (PILLAY et al., 1991; NISHIKAWA et al., 1997; MILHORAT et al., 1999; AYDIN et al., 2005).

Bei der CM Typ II präsentieren sich Kinder jünger als zwei Jahre am häufigsten mit Gehirnnerven- und Hirnstammzeichen. Das gefährlichste und häufigste Symptom in dieser Altersklasse sind respiratorische Störungen. Genauso häufig treten gastrointestinale Störungen auf. Diese sind jedoch heimtückischer, da hier vor allem die Gehirnnerven neun und zehn betroffen sind und sich als neurogene Dysphagie präsentieren. Die Folge sind Aspirationspneumonien, Ersticken, nasales Regurgitieren und Gewichtsverlust. Andere Zeichen und Symptome sind Para- (vor allem der oberen Extremitäten) oder Tetraparese, Hypotonie, Opisthotonus, Nystagmus, schwaches Schreien und Entwicklungsstörungen. CM Typ II ist der häufigste Todesgrund bei Patienten mit Myelomeningozele, die jünger als zwei Jahre sind (STEVENSON, 2004).

Bei älteren Kindern (> 2 Jahre) mit CM Typ II treten am häufigsten Zeichen einer zervikalen Myelopathie auf, vor allem mit Schwäche der oberen Extremitäten und spastischem Erscheinen. Veränderungen der Handschrift, Geschicklichkeit und Selbstversorgung sind die ersten sichtbaren Anzeichen. Es kann ein subokzipitaler Kopfschmerz, wie bei der CM Typ I, auftreten (STEVENSON, 2004).

Hans Chiari selbst stellte die Hypothese auf, dass der Hydrozephalus die Ursache der von ihm beobachteten Veränderungen sei (CHIARI, 1891). Aus heutiger Sicht kann man sagen, dass dies nicht die alleinige Ursache sein kann, da dieser nur bei 4 bis 18% der Patienten mit CM Typ I auftritt (BADIE et al., 1995; TUBBS et al., 2003; TUBBS et al., 2011).

Lichtenstein (LICHTENSTEIN, 1942) und Gunberg (GUNBERG, 1956) vertraten die Ansicht, dass es durch die Fixierung des Rückenmarks durch die Meningomyelozele oder Spina bifida in einem frühen embryonalen Stadium, wenn der Ascensus medullae eintritt, zum Auftreten der CM Typ II kommt. Hiergegen sprechen verschiedene Beobachtungen: 1) das Auftreten bei Tieren, wo nur ein geringer Ascensus eintritt, 2) die CM Typ II tritt auch ohne Spina bifida

auf, 3) es gibt auch Fälle mit unveränderten Spinalnerven bei Patienten mit Spina bifida und CM Typ II (CHO & LEIPOLD, 1977a, 1977b). Des Weiteren erklärt diese Theorie nicht, warum die Dehnung in der dorsalen Hälfte des Hirnstamms größer ist als in der ventralen, und warum der vierte Ventrikel nach kaudal verlagert ist (CHO & LEIPOLD, 1977b). Bei Tiermodellen konnte ebenfalls durch Fixation des Rückenmarks keine Veränderung im Rhombenzephalon erzielt werden (GOLDSTEIN & KEPES, 1966).

Eine weitere Theorie führte die CM Typ II auf Druckstörungen zwischen Liquordruck im Wirbelkanal und im Gehirn zurück. Diese entstehen durch den ständigen Austritt von Liquor aus der Spina bifida in die Amnionhöhle. In der Folge kommt es zu einer Herniation von Kleinhirnanteilen durch das Foramen magnum entlang des Druckgradienten (CAMERON, 1957). Dies erklärt wiederum aber nicht das Auftreten von CM Typ II bei fehlender Spina bifida (PEACH, 1965; TENG & PAPATHEODOROU, 1965).

Gruys (GRUYS, 1973) führte die Ursache der CM Typ II auf eine verkleinerte Schädelgrube zurück, mit daraus resultierendem übermäßigem Wachstum des Gehirns. Marin-Padilla und Marin-Padilla (MARIN-PADILLA & MARIN-PADILLA, 1981) konnten durch ihre Tiermodelle am Hamster diese Theorie unterstützen. Durch Gabe von Vitamin A bei trächtigen Tieren kam es zu einer primären paraxialen mesodermalen Störung und dadurch zu einer Unterentwicklung des Hinterhauptbeines, vor allem des basalen Anteils. Durch die Verkürzung des Basiokzipitale ist die hintere Schädelgrube verkleinert und das normal entwickelte Rhombenzephalon findet nicht genügend Platz.

Messungen des Verhältnisses zwischen Volumen der hinteren Schädelgrube und Volumen der darin befindlichen Gehirnteile zeigten in mehreren Studien ebenfalls eine Überfüllung (Overcrowding) der hinteren Schädelgrube in Zusammenhang mit einer Unterentwicklung des Basiokzipitale (NISHIKAWA et al., 1997; KARAGOZ et al., 2002; AYDIN et al., 2005; ALPERIN et al., 2014).

Poretti et al. (PORETTI et al., 2016) teilen die Pathomechanismen in vier generelle Gruppen ein: 1) strukturelle Anomalien der Schädelbasis, speziell ein kurzer Clivus (häufigster Grund), 2) abnorme Segmentation der Halswirbelkörper, 3) Overcrowding der hinteren Schädelgrube, weil diese zu klein ist, 4) vermehrtes Gewebe in der hinteren Schädelgrube (seltenster Grund). Die ersten beiden

Pathomechanismen sind auf eine Entwicklungsstörung der Schädelbasis und Halswirbelkörper zurückzuführen, was zur CM Typ I führt. Die anderen beiden lassen sich auf Entwicklungsstörungen des Schädels oder Gehirns zurückführen und verursachen eine Kleinhirnherniation. Daher empfehlen die Autoren für diese Varianten den Begriff Kleinhirnherniation zu verwenden.

Abschließend muss jedoch gesagt werden, dass die Entstehung der CM noch nicht eindeutig geklärt wurde.

Bei CM Typ I und CM Typ II ist die knöcherne Dekompression die Methode der Wahl (TUBBS & OAKES, 2004; ARNAUTOVIC et al., 2015). Die Indikation für einen operativen Eingriff stützt sich auf die klinische Symptomatik (TUBBS & OAKES, 2004). Im Zeitraum von 1965 bis 2013 wurde bei 99% der publizierten Fälle mit CM Typ I eine Dekompression der hinteren Schädelgrube und des Foramen magnum durchgeführt. In 92% der Fälle wurde die Dura und in 65% die Arachnoidea eröffnet. Postoperativ kam es bei 78% der Patienten zu einer Verbesserung oder vollständigem Verschwinden der Syringomyelie. Der neurologische Status verbesserte sich oder verschwand bei 75% und die subokzipitalen Kopfschmerzen bei 81% (ARNAUTOVIC et al., 2015). Hauptziel der chirurgischen Intervention ist die Wiederherstellung eines normalen Liquorflusses auf Höhe des Foramen magnum (PORETTI et al., 2016).

Bei symptomatischen Patienten mit CM Typ II sollte vor der operativen Dekompression ein physiologischer intrakranieller Druck erreicht werden. Hierfür wird ein ventriculärer Shunt gelegt. Hier wird im Anschluss ebenfalls eine knöcherne Dekompression mit Duraerweiterung durchgeführt. Bei über 75% lassen die Symptome der Syringomyelie nach (TUBBS & OAKES, 2004). Ein konservatives Management ist bei asymptomatischen Patienten und solchen mit nur minimalen klinischen Symptomen angezeigt, die eine Kleinhirnherniation kleiner 5 mm, fehlender Syrinx, milden neurologischen Defiziten und einer unbeeinträchtigten Lebensqualität aufweisen (PORETTI et al., 2016).

Es gibt jedoch keine einheitliche Operationsmethode der knöchernen Dekompression. Der Operateur ist auf seine eigenen Erfahrungen zusammen mit den weitläufig akzeptierten Praktiken in der bisher veröffentlichten Literatur angewiesen (TUBBS & OAKES, 2004).

Patienten mit einer Chiari Malformation Typ III haben einen schlechteren

Outcome als Patienten mit Typ I oder II. Die Mortalität ist höher und schwere neurologische und Entwicklungsdefizite treten ebenfalls vermehrt auf (IVASHCHUK et al., 2015).

3.2.1.1. Chiari-like-Malformation des Hundes

Ein gehäuftes Auftreten einer Chiari-like-Malformation beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) wird seit Ende der 90er Jahre beobachtet. Bei anderen Rassen tritt eine ähnliche Erkrankung sporadisch auf, dabei vor allem bei kleinen Hunderassen [Tabelle 3].

Tabelle 3 Hunderassen neben dem CKCS bei welchen eine Chiari-like-Malformation beschrieben wurde. ¹(BAGLEY et al., 1996), ²(DEWEY et al., 2005), ³(PARK et al., 2009), ⁴(FREEMAN et al., 2014).

Belgischer Zwerggriffon ⁴	Shi Tzu ²
Bichon Frise ²	West Highland White Terrier ²
Chihuahua ²	Yorkshire Terrier ¹⁻³
Französische Bulldogge ²	Zwergpinscher ²
Malteser ^{2,3}	Zwergpudel ^{2,3}
Mops ²	Zwergspitz ^{1,2}
Pekinese ²	

Die Prävalenz der Chiari-like-Malformation beim CKCS wird je nach Autor zwischen 92% (CERDA-GONZALEZ et al., 2009) und 100% (COUTURIER et al., 2008; CARRERA et al., 2009) geschätzt.

Die klinischen Symptome lassen sich auf die Läsion des zentralen Spinalkanals zurückführen (RUSBRIDGE et al., 2000). Das am häufigsten auftretende Symptom ist ein Kratzen an der Hals- und Schulterregion (CHURCHER & CHILD, 2000; RUSBRIDGE et al., 2000; LU et al., 2003; RUSBRIDGE & KNOWLER, 2003; SCHMIDT et al., 2009; PLESSAS et al., 2012; SANCHIS-MORA et al., 2016). Dies tritt zumeist unilateral auf, kann aber in manchen Fällen auch beidseitig vorhanden sein. Es kommt hierbei jedoch zu keinerlei Läsionen der Haut, da die Kratzbewegungen ein paar Zentimeter seitlich des Halses in der Luft ausgeführt werden (RUSBRIDGE et al., 2000; PLESSAS et al., 2012). Die Symptomatik verstärkt sich bei Berührung der betroffenen Seite, Leinenzug, vor allem mit straffem Halsband, Erregung oder Bellen (CHURCHER & CHILD, 2000; RUSBRIDGE et al., 2000). Normalerweise werden die ersten Symptome in

einem Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren bemerkt (RUSBRIDGE & KNOWLER, 2003).

Weitere klinische Symptome sind Nackenschmerzen (RUSBRIDGE et al., 2000; SCHMIDT et al., 2009; SANCHIS-MORA et al., 2016), Gehirnnervenausfälle wie Facialisparesie und Vestibularsyndrom (RUSBRIDGE et al., 2000; LU et al., 2003), propriozeptive Defizite (CHURCHER & CHILD, 2000; LU et al., 2003), Ataxie (RUSBRIDGE et al., 2000; LU et al., 2003; RUSBRIDGE & KNOWLER, 2003; PLESSAS et al., 2012), Hyperästhesien (CHURCHER & CHILD, 2000; RUSBRIDGE et al., 2000; LU et al., 2003; SANCHIS-MORA et al., 2016), UMN-Symptomatik der Vorder- mehr als der Hintergliedmaßen (RUSBRIDGE et al., 2000; RUSBRIDGE & KNOWLER, 2003; PLESSAS et al., 2012), Skoliose (RUSBRIDGE et al., 2000; LU et al., 2003; PLESSAS et al., 2012) und Hypermetrie der Vorderbeine (CHURCHER & CHILD, 2000).

Die Therapie erfolgt in der Regel mit Gabapentin, nichtstereoidalen Antiphlogistika und Kortikosteroiden (SANCHIS-MORA et al., 2016).

Eine Chiari-like-Malformation wurde außerdem schon bei Rindern (KELLER & NIEDOBA, 1937; FRAUCHIGER & FANKHAUSER, 1952; SCHADE, 1974; CHO & LEIPOLD, 1977b; HIRAGA & ABE, 1987; MADARAME et al., 1991; LECLERC et al., 1997), Mantelpavianen (CAMERON & HILL, 1955), Schweinen (FANKHAUSER, 1959), Schafen (VAN DEN AKKER, 1962), Pferden (CHO & LEIPOLD, 1977a) und Löwen (TUCH & POHLENZ, 1973; BAKER & LYON, 1977; SHAMIR et al., 1998; CHANDRA et al., 1999; MCCAIN et al., 2008) diagnostiziert.

Die ersten Tiermodelle, bei denen eine CM hervorgerufen werden sollte, nutzten Trypanblau als Teratogen und die Ratte als Versuchstier (GUNBERG, 1956; WARKANY et al., 1958; VICKERS, 1961). Gunberg (GUNBERG, 1956) beobachtete, dass je stärker der Grad der Spina bifida war, desto höher auch der Anteil der Tiere mit CM war. Des Weiteren kam er zu dem Schluss, dass die in seiner Studie aufgetretenen CM-Fälle durch eine Anheftung des Spinalkanals durch die Myeloschisis bedingt waren. Warkany et al. (WARKANY et al., 1958) fanden zwar keine Herniation des Rhombenzephalons, jedoch drängten sich die Strukturen des Rhombenzephalons um das Foramen magnum von Feten am 21. und 22. Tag der Trächtigkeit. Feten vor dem 17. Tag der Trächtigkeit zeigten dies

jedoch nicht. Daraus folgerten die Autoren, dass es sich um Wachstumsstörungen in einem späten Stadium der Embryonalentwicklung handelt. Marin-Padilla und Marin-Padilla (MARIN-PADILLA & MARIN-PADILLA, 1981) injizierten Einzeldosen Vitamin A bei Hamstern am achten Trächtigkeitstag. Hierdurch ließ sich ebenfalls eine CM induzieren, ebenfalls zeigten sich verschiedene Veränderungen des Achsenskeletts. Die Versuche zeigten eine Verkürzung des Basichondrokraniums bei Feten mit CM. Diese Verkürzung resultierte aus der Unterentwicklung des Os occipitale, vor allem der basalen Komponente (Basiokziput). Dies wiederum führte zu einer kleinen hinteren Schädelgrube, die nicht in der Lage war, die neuronalen Strukturen aufzunehmen, und einer Verlagerung des Kleinhirns etwas oberhalb des Foramen magnum. Die Medulla war außerdem komprimiert. Alle diese neuronalen Veränderungen beschrieben die Autoren als sekundär zu den Veränderungen des Achsenskeletts. Die fehlende Herniation führten sie darauf zurück, dass das Kleinhirn erst durch sein postnatales Wachstum herniert.

Willhite (WILLHITE, 1984) untersuchte die Abhängigkeit von der Dosis zum Auftreten von CM bei Einzeldoseninjektionen von Vitamin A-Alkohol (Retinol) bei Hamstern am achten Tag der Trächtigkeit. Mit steigender Dosis erhöhte sich die Inzidenz bezüglich CM deutlich [Tabelle 4].

Tabelle 4 Inzidenz von und bei Hamsterfeten am 21. Trächtigkeitstag nach Retinol-Applikation am achten Trächtigkeitstag (WILLHITE, 1984).

Dosis (I.E.)	CM Typ I	CM Typ II	CM gesamt
5.000	0 %	0 %	0 %
10.000	6,6 %	0 %	6,6 %
15.000	41 %	16 %	57 %
20.000	27 %	29 %	56%
30.000	71 %	14%	85%

Midsagittale Schnitte der Feten zeigten Reduktion der Brückenbeuge, eine Abwärtsverlagerung des Kleinhirns, eine Kompression der Medulla, eine Protrusion des Processus odontoideus in die Schädelhöhle und einen verkleinerten Winkel der Zervikalflexur. Der Kopf der betroffenen Tiere war verkleinert (Mikrozephalie). Nur zwei der Tiere zeigten einen Hydrozephalus und keines hatte eine Herniation durch das Foramen magnum. Auch Willhite führte die

fehlende Herniation auf das vornehmlich postnatale Wachstum des Kleinhirns zurück.

Briner und Lieske (BRINER & LIESKE, 1995) injizierten Ratten am zehnten Trächtigkeitstag Valproinsäure (entweder 600 oder 1200 mg/kg) um eine CM zu induzieren. Nur die Tiere mit 1200 mg/kg entwickelten eine Spina bifida, wohingegen beide Gruppen Mikrozephalie im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten. Das Kleinhirn war ebenfalls bei beiden Gruppen in Richtung des Foramen magnum verlagert. Briner und Lieske (BRINER & LIESKE, 1995) kamen zu dem Schluss, dass dieses Modell eine gute Möglichkeit für Versuche bezüglich Spina bifida und CM darstellte.

DURU et al. (DURU et al., 2001) führten eine ähnliche Versuchsreihe durch und kamen zu einem gegenteiligen Ergebnis. Sie injizierten 500 mg/kg am zehnten Trächtigkeitstag oder 2x 600 mg/kg am neunten Trächtigkeitstag. Nach der Meinung der Autoren führten die verabreichten Dosen nicht zu Veränderungen, die der CM Typ II beim Menschen entsprechen.

Heutzutage gibt es verschiedene Ansätze zur Induktion von offenen Neuronalrohrdefekten und deren assoziierten Defekten einschließlich CM Typ II. Es wurden genetische, chemische, chirurgische und Nährstoffmodelle präsentiert (SIM et al., 2013).

3.2.2. Dandy-Walker Malformation

Die Dandy-Walker-Malformation (DWM) ist die am häufigsten auftretende Malformation des Kleinhirns beim Menschen (MILLEN & GLEESON, 2008; CORREA et al., 2011). Die Inzidenz wird zwischen 1:5000 und 1:35000 pro lebend geborenem Kind angegeben (KLEIN et al., 2003; PARISI & DOBYNS, 2003; ABDEL-SALAM et al., 2006; IMATAKA et al., 2007; BOLDUC & LIMPEROPOULOS, 2009; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011; ECONOMOU & KATSETOS, 2012; MCCLELLAND et al., 2015). Die Erstbeschreibungen gehen zurück auf Virchow 1863, Sutton 1887 und Tusari 1891 (DOW, 1940; SPENNATO et al., 2011). Dandy und Blackfan und detaillierter Walker und Taggart charakterisierten diese genauer (DANDY & BLACKFAN, 1914; TAGGART & WALKER, 1942; KLEIN et al., 2003; PARISI & DOBYNS, 2003; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Der Begriff DWM wurde 1954 von Benda eingeführt (BENDA, 1954;

KLEIN et al., 2003; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Dandy und Blackfan bemerkten in ihrer Arbeit eine Beziehung zwischen einer zystischen Dilatation des vierten Ventrikels und der partiellen oder kompletten Agenesie des Kleinhirnvermis und des Hydrozephalus (DANDY & BLACKFAN, 1914; SPENNATO et al., 2011). Jedoch tritt der Hydrozephalus nur bei 80% der Patienten mit DWM auf und wird daher nicht als spezifischer Teil des Syndroms angesehen (SPENNATO et al., 2011). Trotz einem Jahrhundert Erfahrung mit der DWM ist das Verständnis bezüglich Ätiologie, Klassifizierung, Progression und assoziierten Erkrankungen weiterhin limitiert (NIESEN, 2002; PATEL & BARKOVICH, 2002; WAKELING et al., 2002; PARISI & DOBYNS, 2003; WEIMER et al., 2006; IMATAKA et al., 2007; SPENNATO et al., 2011).

Die DWM ist eine kongenitale Erkrankung, die das Kleinhirn und den vierten Ventrikel betrifft. Sie ist charakterisiert durch eine komplette oder partielle Agenesie des Kleinhirnvermis, eine zystische Dilatation des vierten Ventrikels und eine Vergrößerung der hinteren Schädelgrube mit Anhebung des Tentorium cerebelli, des Sinus transversus und Torcular (PASCUAL-CASTROVIEJO et al., 1991; PATEL & BARKOVICH, 2002; PARISI & DOBYNS, 2003; ADAMSBAUM et al., 2005; MILLEN & GLEESON, 2008; SASAKI-ADAMS et al., 2008; BOLDUC & LIMPEROPOULOS, 2009; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011; SHEKDAR, 2011; ECONOMOU & KATSETOS, 2012; GUIBAUD et al., 2012; MCCLELLAND et al., 2015). Es besteht eine offene Verbindung zwischen dem vierten Ventrikel und der Zyste in der hinteren Schädelgrube (PARISI & DOBYNS, 2003). Diese Veränderungen werden als klassische DWM bezeichnet (ADAMSBAUM et al., 2005). Eine abgeschwächte Form mit variabler Kleinhirnvermishypoplasie und normaler Größe der hinteren Schädelgrube mit kleiner zystischer Höhle, die mit dem vierten Ventrikel kommuniziert, wird als Dandy-Walker-Variante (DWV) bezeichnet (PATEL & BARKOVICH, 2002; NOTARIDIS et al., 2006; SASAKI-ADAMS et al., 2008; SHEKDAR, 2011; ECONOMOU & KATSETOS, 2012). Manche Autoren glauben, dass DWM, DWV und Megacisterna magna ein Kontinuum von angeborenen Kleinhirnanomalien darstellen (BRAGG et al., 2006; ROBINSON & EDERIES, 2016).

Aktuell gibt es keine spezifischen Kriterien zur Klassifizierung und Quantifizierung der Größe der hinteren Schädelgrube und der Vermishypoplasie.

Die Unterscheidung zwischen DWM und DWV ist daher sehr subjektiv und hängt stark vom entsprechenden Neuroradiologen und dessen Erfahrung ab (SASAKI-ADAMS et al., 2008). Aus diesem Grund wird der Begriff der Dandy-Walker-Variante bis heute kontrovers diskutiert (NIESEN, 2002; PARISI & DOBYNS, 2003; MALINGER et al., 2009; MACKILLOP, 2011; SPENNATO et al., 2011). Dies hängt auch damit zusammen, dass der Begriff DWV mit anderen Veränderungen (isolierte Vermishypoplasie und vordere Vermishypoplasie, Vermisdysgenese und Vermisagenese als Teil des Molar-Tooth-Syndrom) gleichgesetzt wurde (ADAMSBAUM et al., 2005; MALINGER et al., 2009). Daher empfehlen viele Autoren, den Begriff Dandy-Walker-Variante nicht mehr zu verwenden (NIESEN, 2002; PARISI & DOBYNS, 2003; BOLDUC & LIMPEROPOULOS, 2009; MALINGER et al., 2009; GAREL et al., 2011; SPENNATO et al., 2011).

Die Symptome bei der DWM stehen in Beziehung zum Hydrozephalus, den Kleinhirn- und Gehirnnervendysfunktionen sowie dem Auftreten von assoziierten Anomalien (SPENNATO et al., 2011). Die Mehrheit der betroffenen Kinder zeigt Symptome früh im Leben, 80-90% im ersten Lebensjahr (ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Makrokranie ist dabei das am häufigsten auftretende Symptom (PASCUAL-CASTROVIEJO et al., 1991; PARISI & DOBYNS, 2003; ABDEL-SALAM et al., 2006; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011; NIGRI et al., 2014). Weitere häufig auftretende Symptome sind Anfälle (BODDAERT et al., 2003; PARISI & DOBYNS, 2003; NOTARIDIS et al., 2006; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011), Ataxie und Störungen der Feinmotorik (PARISI & DOBYNS, 2003; ABDEL-SALAM et al., 2006; NOTARIDIS et al., 2006; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011; JHA et al., 2012), Gehirnnervenausfälle (Seh- und Hörschwierigkeiten, Nystagmus) (BODDAERT et al., 2003; PARISI & DOBYNS, 2003; NOTARIDIS et al., 2006; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011), Erbrechen (NOTARIDIS et al., 2006; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011), okzipitaler Kopfschmerz (CORREA et al., 2011), Entwicklungsverzögerung (PARISI & DOBYNS, 2003) und Apnoe (PARISI & DOBYNS, 2003; ALEXIOU et al., 2010). Generell ist das klinische Bild jedoch sehr variabel und hängt stark vom Auftreten anderer ZNS-Anomalien ab

(CORREA et al., 2011). Neurologische Ausfälle treten bei bis zu 50% der Überlebenden auf (BOLDUC & LIMPEROPOULOS, 2009).

Zufällig gefundene asymptomatische Fälle der DWM sind spärlich in der Literatur berichtet und zeigen eine starke Altersspanne (1-75 Jahre) (PARISI & DOBYNS, 2003; NOTARIDIS et al., 2006; JHA et al., 2012). Diese werden dann vornehmlich in der Pathologie und mittels bildgebender Verfahren, welche aus anderen Gründen angefertigt wurden, festgestellt (CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). JHA et al. (JHA et al., 2012) vermuten, dass dies durch eine freie Kommunikation zwischen der Zyste der hinteren Schädelgrube sowie dem umgebenden CSF-Raum und dem dadurch normalen intrakraniellen Druck bedingt sein könnte.

Zur Diagnostik werden in erster Linie pränatale Ultraschall- und MRT-Untersuchungen herangezogen, wobei die Ultraschalluntersuchung die erste Wahl ist und das MRT bei diagnostischen Unklarheiten eingesetzt wird (GUIBAUD et al., 2012; ROBINSON & EDERIES, 2016). Außerdem zählt die Ultraschalluntersuchung zu den routinemäßigen fetalen Untersuchungen (ROBINSON & EDERIES, 2016). Mittels CT kann zumindest der Hydrozephalus festgestellt werden, jedoch sind zur Beurteilung der Weichteilstrukturen MRT und Ultraschall vorzuziehen. Des Weiteren spielt die Histopathologie eine große Rolle bei der Diagnostik der DWM (KLEIN et al., 2003). Genetische Testungen sind möglich, wenngleich noch kein Gen als alleiniger Faktor festgelegt wurde.

Die Pathogenese und Ätiologie werden kontrovers diskutiert und sind bis heute nicht sicher geklärt (PARISI & DOBYNS, 2003; ABDEL-SALAM et al., 2006; SASAKI-ADAMS et al., 2008; ALEXIOU et al., 2010). Dandy, Blackfan, Taggart und Walker nahmen an, dass die Veränderungen durch ein Unvermögen der Foramina Luschka und Magendie, sich zu öffnen, entstehen und die Vermishypoplasie durch den Effekt der chronischen Kompression durch die Zyste bedingt ist (DANDY & BLACKFAN, 1914; TAGGART & WALKER, 1942; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Benda postulierte, dass die Missbildung eine Form von Kleinhirnrachischisis darstellt, ähnlich der Myelomeningozelen im Spinalkanal (BENDA, 1954). Eine weitere Theorie stammt von Gardner aus dem Jahre 1977 (GARDNER, 1977). Er glaubte, dass die Hypertrophie des Plexus choroideus der hinteren Schädelgrube mit verminderter Produktion von Zerebrospinalflüssigkeit zum Einsacken der anterioren

membranösen Fläche führt, was wiederum eine zystische Erweiterung des vierten Ventrikels und Anhebung des Tentorium cerebelli zur Folge hat (CORREA et al., 2011). Heutzutage gilt es am wahrscheinlichsten, dass die DWM aus einem Entwicklungsstillstand im Rhombenzephalon mit Persistenz der anterioren membranösen Fläche entsteht (FRIEDE, 1975; SASAKI-ADAMS et al., 2008; SHEKDAR, 2011).

Die genaue Ätiologie ist unbekannt, jedoch wird eine Kombination aus Umwelt- und genetischen Faktoren angenommen (JHA et al., 2012). Es wird vermutet, dass die pränatale Exposition mit Teratogenen mit der DWM assoziiert ist. Faktoren, die mit der Entstehung der DWM in Verbindung gebracht werden, sind Alkohol, Coumadin, Schwangerschaftsdiabetes, Röteln und andere virale Infektionen (PARISI & DOBYNS, 2003; BRAGG et al., 2006; SPENNATO et al., 2011). Der Typ des Insults ist dabei von geringerer Bedeutung als der Zeitpunkt und die Dauer der Exposition. Ein teratogener Einfluss zwischen der vierten und siebten Schwangerschaftswoche wird angenommen (SPENNATO et al., 2011). Durch eine Riboflavin-reduzierte Diät bei Nagetieren konnte ebenfalls eine DWM induziert werden (BRAGG et al., 2006).

Der Hydrozephalus spielt eine große Rolle bei der Ausprägung der Symptome und dem neurologischen Outcome. Daher ist das Ziel der Therapie das Verhindern der Zunahme des Hydrozephalus und der Zyste der hinteren Schädelgrube (CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011; MCCLELLAND et al., 2015). Obwohl schon verschiedene Optionen vorgeschlagen wurden, wird die richtige Therapie weiterhin kontrovers diskutiert (PARISI & DOBYNS, 2003; CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Der erste chirurgische Ansatz war die Membranexzision in die hintere Schädelgrube unterhalb des Foramen magnum, um die Kommunikation zwischen der Zyste und dem umgebenden Subarachnoidalraum zu gewährleisten. Dieser Eingriff war sehr invasiv und führte zu einer hohen Morbidität und Mortalität (PARISI & DOBYNS, 2003; CORREA et al., 2011). Heutzutage ist das Mittel der Wahl die Einbringung eines Shunts (CORREA et al., 2011). Jedoch herrscht auch hier eine Diskussion darüber, wo die beste Position für das proximale Ende ist. Hierfür gibt es drei Möglichkeiten: 1) im lateralen Ventrikel (ventrikuloperitonealer Shunt), 2) im vierten Ventrikel (zystoperitonealer Shunt) oder 3) in beiden Lokalisationen (PARISI & DOBYNS, 2003; ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011). Nichtsdestotrotz kam es

durch die Shunt-Implantationen zu einer geringeren Morbidität und Mortalität (ALEXIOU et al., 2010; SPENNATO et al., 2011; MCCLELLAND et al., 2015). Eine permanente Shunt-Implantation bringt jedoch auch gewisse Komplikationen mit sich (CORREA et al., 2011). Die Haupttodesgründe heutzutage sind Infektionen, unkontrollierter Hydrozephalus und Shunt-Komplikationen (SPENNATO et al., 2011). Eine gute Alternative ist die endoskopische Ventrikulostomie des dritten Ventrikels. Die Ergebnisse sind zufriedenstellend, da ein vermindertes Risiko von postoperativen Adhäsionen besteht (ALEXIOU et al., 2010; CORREA et al., 2011). Warf et al. (WARF et al., 2011) erzielten gute Ergebnisse mit einer kombinierten endoskopischen Ventrikulostomie des dritten Ventrikels und Plexus choroideus-Kauterisierung bei jungen Säuglingen.

Das Langzeitoutcome bei DWM ist sehr variabel (ABDEL-SALAM et al., 2006; SPENNATO et al., 2011). Ein großer Anteil der Patienten hat eine normale Intelligenz. Jedoch erreichen andere auch unter einer frühen und richtigen Therapie des Hydrozephalus nie eine normale intellektuelle Entwicklung (ALEXIOU et al., 2010). Es hat sich gezeigt, dass die Größe des Vermis und die assoziierten Gehirnmissbildungen entscheidend für die Entwicklungsstörungen und damit für die Langzeitprognose sind (ABDEL-SALAM et al., 2006; VASUDEVAN et al., 2012). Eine partielle Vermisagenesie oder normale Lobulation des Vermis und das Fehlen von supratentorialen Anomalien ist ein guter prognostischer Faktor und ein normales Leben ist möglich, wohingegen bei einem stärker abnormen Vermis und assoziierten Gehirnmissbildungen immer eine Entwicklungsstörung einhergeht (BODDAERT et al., 2003; ADAMSBAUM et al., 2005; ABDEL-SALAM et al., 2006). Prognostisch schlechte Faktoren in dieser Hinsicht sind Ausprägung und Kontrolle des Hydrozephalus (BODDAERT et al., 2003), supratentoriale Anomalien wie Dysgenese des Corpus callosum, Heterotopie der grauen Substanz und Missbildungen der Großhirngyrierung, Anfälle sowie Seh- und Hörstörungen (NIESEN, 2002; BODDAERT et al., 2003; BOLDUC & LIMPEROPOULOS, 2009; SPENNATO et al., 2011). In frühen Berichten wurde eine hohe Mortalitätsrate von beinahe 50% angegeben. In neueren Studien lag die Mortalität jedoch bei 27% (PARISI & DOBYNS, 2003). McClelland et al. (MCCLELLAND et al., 2015) zeigten in einer retrospektiven Studie, dass seit der Einführung der Shunt-Implantationen die Mortalitätsrate auf 44% reduziert werden konnte.

Bei der DWV tritt eher eine Ventriculomegalie und weniger ein Hydrozephalus auf, daher haben Patienten mit einer isolierten DWV ein besseres Outcome als Patienten mit klassischer DWM (SASAKI-ADAMS et al., 2008). Jedoch ist auch hier das Auftreten von assoziierten intra- oder extrakraniellen Missbildungen ein negativer prognostischer Faktor (SASAKI-ADAMS et al., 2008).

3.2.2.1. Dandy-Walker Malformation beim Hund

Das Vorhandensein einer Dandy-Walker-ähnlichen Malformation beim Hund wird diskutiert. Bisher wurden Berichte mit Kleinhirnhypoplasie oder -aplasie mit oder ohne Beteiligung der Kleinhirnhemisphären beim Beagle (PASS et al., 1981), Boston Terrier (DOW, 1940; NOUREDDINE et al., 2004), Bullterrier (KORNEGAY, 1986), Cocker Spaniel (LIM et al., 2008), Dachshund (KORNEGAY, 1986), Eurasier (BERNARDINO et al., 2015), Golden Retriever (SCHMIDT et al., 2008), Labrador Retriever (KORNEGAY, 1986), Miniaturschnauzer (CHOI et al., 2007; DE LAHUNTA & GLASS, 2009), Mischling (KORNEGAY, 1986), Silky Terrier (PASS et al., 1981), Weimaraner (KORNEGAY, 1986) und Miniaturdachshund (KOBATAKE et al., 2013) veröffentlicht. Bei einigen dieser Tiere trat zusätzlich ein Hydrozephalus auf (DOW, 1940; KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004; CHOI et al., 2007; LIM et al., 2008).

Die beim Eurasier aufgetretenen Fälle einer Dandy-Walker ähnlichen Kleinhirnmisbildung führten zur starken Vermutung eines monogenetisch autosomal-rezessiven Erbganges (GERBER et al., 2015). Die Untersuchung des Genoms ergab die Assoziation des Krankheitsbildes mit Chromosom 1. Eine Genotypisierung erbrachte eine Punktmutation im Very-low-density lipoprotein Rezeptor-Gen (*vldlr*). Varianten im *vldlr* bei Menschen und VLDLR-knockout-Mäusen führen zu einer kongenitalen Kleinhirntaxie und Entwicklungsverzögerung. Dies lässt die *vldlr* Variante als kausal für die Dandy-Walker-ähnliche Missbildung beim Eurasier erscheinen (GERBER et al., 2015). Beim Boston Terrier mit Vermishypoplasie wird von einigen Autoren ebenfalls eine Heritabilität vermutet, da die beiden Tiere in der Publikation von Dow (DOW, 1940) Wurfgeschwister waren und ein weiteres Tier mit Vermishypoplasie eine Kreuzung aus Boston Terrier und Manchester Terrier war (KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004).

Häufige Symptome sind nicht progressive, zerebelläre Ataxie mit Hypermetrie oder Dysmetrie (PASS et al., 1981; KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004; CHOI et al., 2007; LIM et al., 2008; SCHMIDT et al., 2008; KOBATAKE et al., 2013), ein weiter Stand (CHOI et al., 2007), ein spastischer Gang in allen Gliedmaßen (CHOI et al., 2007), Intentionstremor (DOW, 1940; KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004; CHOI et al., 2007; LIM et al., 2008; SCHMIDT et al., 2008; KOBATAKE et al., 2013), Fallen zur Seite oder Rollen (DOW, 1940; PASS et al., 1981; KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004; SCHMIDT et al., 2008; KOBATAKE et al., 2013) und „Bunny-Hopping“ beim Rennen (PASS et al., 1981). Diese Symptome zeigen sich bereits im jungen Alter von zwei bis drei Wochen (PASS et al., 1981; KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004; KOBATAKE et al., 2013). Bewusstsein, Gehirnnerven und spinale Reflexe sind meistens unauffällig (DOW, 1940; CHOI et al., 2007; SCHMIDT et al., 2008). Am ehesten sind Haltungs- und Stellreaktionen reduziert oder fehlend (DOW, 1940; NOUREDDINE et al., 2004; SCHMIDT et al., 2008). Es war kein Zusammenhang mit einer Infektion mit Parvoviren nachweisbar (CHOI et al., 2007; LIM et al., 2008; KOBATAKE et al., 2013).

Kongenitale Kleinhirnanomalien ähnlich der DWM beim Menschen wurden außerdem bei Kühen, Pferden, Schafen (PASS et al., 1981) und Katzen (REIGNER et al., 1993) berichtet.

3.2.3. Blake-Pouch-Zyste

Die Blake-Pouch-Zyste zählt zu den embryogenen Missbildungen des hinteren membranösen Gebiets. Sie entsteht durch eine fehlende Fensterung des Foramen Magendie (CALABRO et al., 2000; CORNIPS et al., 2010). Durch den fehlenden Abfluss durch das Foramen Magendie kommt es zu einer Erweiterung der Blake-Pouch, was auch durch die spätere Öffnung der Foramina Luschkae nicht kompensiert werden kann. Hierdurch erweitern sich der supratentoriale Liquorraum und der vierte Ventrikel (CORNIPS et al., 2010; COTES et al., 2015). Es handelt sich um eine Erweiterung des vierten Ventrikels, die nicht frei mit dem subarachnoidalen Raum kommuniziert (COTES et al., 2015). Ein wichtiges Merkmal der Blake-Pouch-Zyste ist eine Biegung des Choroidplexus unter den Kleinhirnvermis (CORNIPS et al., 2010; SHEKDAR, 2011; COTES et al., 2015).

Klinisch kann die Blake-Pouch-Zyste asymptomatisch sein oder sich nur mit milden neurologischen Ausfällen zeigen. Andererseits kann es auch zu einem erhöhten intrakraniellen Druck mit hämorrhagischen oder infektiösen Folgen kommen (CORNIPS et al., 2010; COTES et al., 2015).

Pathognomonisch im MRT ist eine zystische Dilatation mit Zerebrospinalflüssigkeit im retro- und infrazerebellären Gebiet mit Kommunikation mit dem erweiterten vierten Ventrikel (CORNIPS et al., 2010; SHEKDAR, 2011).

3.2.4. Megacisterna magna

Die Megacisterna magna ist technisch gesehen keine Zyste, jedoch hat sie ein ähnliches Erscheinungsbild in der Bildgebung, was sie zu einer wichtigen Differentialdiagnose für zystisch anmutende Gebilde der hinteren Schädelgrube macht (COTES et al., 2015). Sie ist charakterisiert durch eine abnorme Erweiterung der Cisterna magna mit normal erscheinendem Kleinhirnvermis und -hemisphären. Die Abgrenzung zur Blake-Pouch-Zyste erfolgt dadurch, dass eine freie Kommunikation zwischen subarachnoidalem Raum und nicht dilatiertem vierten Ventrikel besteht (ADAMSBAUM et al., 2005; COTES et al., 2015). Die meisten Patienten sind asymptomatisch und haben keinen Hydrozephalus (SHEKDAR, 2011).

Bei der Bildgebung dienen zur Abgrenzung zu anderen, ähnlichen Bildern ein normaler Vermis mit neun Lobuli als Abgrenzung zur Dandy-Walker-Malformation, der fehlende Hydrozephalus als Abgrenzung zur Blake-Pouch-Zyste und ein fehlender Masseneffekt auf das Kleinhirn als Abgrenzung einer Arachnoidzyste (SHEKDAR, 2011; COTES et al., 2015).

3.2.5. Arachnoidzysten

Bei Arachnoidzysten handelt es sich um gutartige leptomeningeale Zysten, die durch eine Separation oder Duplikation der Arachnoidmembran mit Füllung von Zerebrospinalflüssigkeit gekennzeichnet sind. Sie kommunizieren nicht mit dem Ventrikelsystem oder dem subarachnoidalen Raum (SHEKDAR, 2011). Das Auftreten von Arachnoidzysten in der hinteren Schädelgrube ist eher selten und sie gelten als Differentialdiagnose für andere zystische Veränderungen in diesem Bereich (COTES et al., 2015).

Das klinische Bild ist abhängig vom Alter des Patienten und dem verursachten Druck der Zyste auf das umliegende Gewebe. Möglich sind ein Hydrozephalus,

Makrozephalie und Kleinhirnkomppressionszeichen (COTES et al., 2015).

In der Tiermedizin wird der Begriff Arachnoid-Divertikel bevorzugt (COTES et al., 2015).

3.2.6. Joubert-Syndrom

Unter dem Begriff Joubert-Syndrom werden beim Menschen verschiedene autosomal rezessive Erkrankungen zusammengefasst. Bis zum heutigen Tag konnten einige unterschiedliche Gene als Auslöser identifiziert werden. Diese Gendefekte führen zu einer Störung im Signalweg während der Kleinhirnentwicklung (DOHERTY, 2009).

Klinisch zeigen sich unter anderem Ataxie, Gesichtsdysmorphismus, geistige Behinderung, Retinadystrophie, Leberfibrose und Polydaktylie (COTES et al., 2015). Die Hauptzeichen sind eine Vermisagenesie oder -dysgenesie, eine tiefe interpedunkuläre Fossa und lange, dünne und horizontal orientierte untere Kleinhirnpedunkel. Dies wird auch als Molar-Tooth-Zeichen bezeichnet. Außerdem können ein Hydrozephalus, eine vergrößerte hintere Schädelgrube, Corpus callosum-Anomalien und eine okzipitale Enzephalozele auftreten (DOHERTY, 2009; COTES et al., 2015).

3.2.7. Rhombenzephalosynapsis

Rhombenzephalosynapsis ist eine seltene Anomalie beim Menschen mit Aplasie oder partieller Aplasie des Vermis mit variablem Fusionsgrad der Kleinhirnhemisphären, der mittleren zerebellären Pedunkeln und Nuclei dentati. In der Bildgebung kommt es neben den o.g. Veränderungen zu einer charakteristischen Diamantenform des vierten Ventrikels beim Menschen (COTES et al., 2015).

4. Morphometrie der hinteren Schädelgrube

4.1. Geschichte der bildgebenden Diagnostik (Röntgen, CT, MRT)

Die Entdeckung und Entwicklung von bildgebenden Verfahren machte es möglich, in den menschlichen Körper zu blicken. Wilhelm Röntgen entdeckte am 8. November 1895 zufällig die nach ihm benannten Röntgenstrahlen. Er arbeitete mit einer Apparatur von Philipp Lennard, die dazu entwickelt worden war sogenannte „Kathoden-Strahlen“ zu erzeugen. Für seine Entdeckung erhielt er 1901 den ersten Nobelpreis für Physik. Durch die klinische Nutzung der

Röntgenstrahlen war es möglich, das Skelett eines lebenden Menschen zu betrachten (FILLER, 2009).

Um einen besseren Blick in den Brustkorb ohne Artefakte durch die Rippen zu bekommen, wurde die Idee einer dreidimensionalen Abbildung (Tomographie) entwickelt. Die Grundidee hierbei ist, die Quellen der Röntgenstrahlen nach links und die Bildplatte nach rechts zu bewegen. Von der ersten Apparatur von William Watson 1937, bei der der Patient auf einem Stuhl sitzt und eine Serie von axialen Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln gemacht wurde, bis hin zur ersten Computertomographie durch Godfrey Hounsfield und Jamie Ambrose am 1. Oktober 1971, die erst durch die Erfindung des Computers in den 1960er Jahren möglich wurde, war es jedoch ein langer Weg (FILLER, 2009). Durch die Entwicklung der Computertomographie entstand eine ausgezeichnete Möglichkeit zur dreidimensionalen Darstellung von Knochen.

Die Geschichte der Magnetresonanztomographie (MRT) zieht sich über 200 Jahre und ist immer noch nicht abgeschlossen. Zu Beginn steht die Entdeckung der physikalischen und biologischen Eigenschaften der kernmagnetischen Resonanz (NMR). Schon 1801 legte Jean Baptiste Joseph Fourier die mathematischen Grundlagen zur Konvertierung von Daten zwischen dem Zeit- und dem Frequenzbereich. Wolfgang Pauli vermutete 1924, dass Atomkerne einen magnetisch beeinflussten Spin haben müssten. Auf seinen Gedanken bauten viele andere Wissenschaftler auf. So führte Isidor Rabi im Jahre 1938 das erste Experiment durch, bei dem die physikalische Basis der MRT in Gasen belegt wurde. Felix Bloch und Edward Purcell wiederum belegten das Vorhandensein von NMR in Flüssigkeiten. Erwin Hahn schließlich entwickelte das Konzept des Spin-Echo, was die Möglichkeit der Messung von T2-Relaxation im Körper ermöglichte. Auf diesen Grundlagen konnte dann die MRT entwickelt werden. 1970 untersuchte Raymond Damadian T1- und T2-Relaxation in Tumoren und normalem Gewebe und fand dabei heraus, dass T2 länger im Tumor war und diesen somit sichtbar machte. Er postulierte eine Rolle dieser Entdeckung in der Medizin. Paul Lauterbur machte mit seinen Entwicklungen den Einsatz im klinischen Alltag möglich (FILLER, 2009).

4.2. Morphometrische Studien der hinteren Schädelgrube

Vermessungen der hinteren Schädelgrube werden vor allem bei der Chiari-

Malformation beim Menschen (KROGNESS, 1978; VEGA et al., 1990; STOVNER et al., 1993; NISHIKAWA et al., 1997; MILHORAT et al., 1999; KARAGOZ et al., 2002; AYDIN et al., 2005; MILHORAT et al., 2010; BAGCI et al., 2013; ALPERIN et al., 2014; RIJKEN et al., 2015) und der Chiari-like-Malformation beim Hund (GARCIA-REAL et al., 2004; CARRERA et al., 2009; CARRUTHERS et al., 2009; CROSS et al., 2009; DRIVER et al., 2010a; DRIVER et al., 2010b; SCHMIDT et al., 2012; SHAW et al., 2012; SCHMIDT et al., 2014) angewandt. Im Laufe der Zeit wurden hierfür Winkel-, Flächen- und Volumenmessungen durchgeführt. Beim Menschen unterscheiden sich die Dandy-Walker-Malformation und der Dandy-Walker-Komplex unter anderem durch die Größe der hinteren Schädelgrube (SASAKI-ADAMS et al., 2008). Die Einteilung erfolgte hier in der Vergangenheit subjektiv und ohne Verwendung von Referenzbereichen. Beim Hund tritt vereinzelt ebenfalls eine Malformation auf, die der DWM des Menschen ähnelt oder mit DWM beim Menschen verglichen wurde (DOW, 1940; PASS et al., 1981; KORNEGAY, 1986; NOUREDDINE et al., 2004; CHOI et al., 2007; SCHMIDT et al., 2008; DE LAHUNTA & GLASS, 2009; KOBATAKE et al., 2013; BERNARDINO et al., 2015) und bei der eine Variabilität in der Größe der hinteren Schädelgrube auffiel (BERNARDINO et al., 2015).

4.2.1. Chiari-Malformation des Menschen

Krogness führte 1978 (KROGNESS, 1978) eine erste morphometrische Studie zur Untersuchung der Größe der hinteren Schädelgrube durch: Auf laterolateralen Röntgenaufnahmen von gesunden Personen wurden hierzu diverse Längen und Flächen vermessen. Für diese Messungen legte er einige Knochenpunkte fest: Nasion, Tuberculum sellae, Dorsum sellae, Protuberantia occipitalis interna, Twining's line zwischen Tuberculum sellae und Protuberantia occipitalis interna. Die Twining's line wurde geviertelt und zwei Senkrechte, eine zwischen erstem und zweitem Viertel und eine zwischen drittem und viertem Viertel, wurden gezogen. Diese werden für die Flächenmessungen herangezogen. Die erstere stellt die Höhe des supratentorialen Raumes dar und die letztere zum einen die Höhe der Schädelhöhle und zum anderen die Höhe der hinteren Schädelgrube. Die so gemessenen Abstände wurden zueinander in das Verhältnis gesetzt und man erhielt die Quotienten für Höhe der hinteren Schädelgrube / Twining's line und Höhe der hinteren Schädelgrube / Höhe der Schädelhöhle. Für die

vorgenommenen Flächenmessungen wurde die Twining's line als Grenze zwischen dem supratentorialen Raum und der hinteren Schädelgrube herangezogen. Diese beiden Flächen wurden anschließend zueinander wieder ins Verhältnis gesetzt. Hierbei fand Krogness heraus, dass bei Kindern unter 7 Jahren der Anteil der hinteren Schädelgrube am supratentorialen Raum 16,5% (+/- 2) beträgt und bei Kindern über 7 Jahren und Erwachsenen 14% (+/- 4). Krogness schloss daraus, dass bei Kindern unter sieben Jahren bei Werten unter 13% und bei Kindern über sieben Jahren und Erwachsenen unter 9% eine Malformation der hinteren Schädelgrube vorliegt.

Die in dieser Studie aufgestellten Normwerte verglichen Krogness und Nyland mit Patienten die von CM betroffen waren (NYLAND & KROGNESS, 1978). Mit derselben Messmethode wie in der ersten Studie beschrieben sie bei allen fünf untersuchten Patienten eine verminderte Höhe der hinteren Schädelgrube im Vergleich zu gesunden Menschen. Daraus resultiert ein vermindertes Verhältnis von Höhe der hinteren Schädelgrube / Höhe der Schädelhöhle und Höhe der hinteren Schädelgrube / Twining's line. Da die Twining's line zusätzlich noch verlängert war, ergab sich ein deutlich kleineres Verhältnis Höhe der hinteren Schädelgrube / Twining's line. Des Weiteren fanden sie bei den Flächenmessungen eine verkleinerte hintere Schädelgrube. Bei zwei der fünf Patienten war die Fläche der hinteren Schädelgrube an der unteren Grenze des Normalwertes und bei den anderen drei lag diese darunter.

Vega et al. (VEGA et al., 1990) führten 1990 erstmals CT-Volumenmessungen der hinteren Schädelgrube durch und verglichen diese mit den ebenfalls durchgeführten Flächenmessungen. Zusätzlich führten sie Flächen- und Winkelmessungen an laterolateralen Röntgenbildern durch. Sie fanden eine kleinere hintere Schädelgrube im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die deutlichsten Unterschiede fanden sich jedoch bei der Clivuslänge und der Fläche der hinteren Schädelgrube. Daraus schlossen sie, dass die Kleinhirnherniation sekundär durch das Missverhältnis von hinterer Schädelgrube zum Kleinhirn entstanden ist.

Stovner et al. (STOVNER et al., 1993) führten entsprechende Messungen nach dem Vorbild von Krogness (KROGNESS, 1978) und Vega et al. (VEGA et al., 1990) mittels laterolateralen Röntgenaufnahmen bei Patienten mit CM Typ I durch. Auch hier fand sich eine verminderte Höhe der hinteren Schädelgrube sowie daraus resultierend verminderte Verhältnisse für Höhe der hinteren

Schädelgrube / Höhe der Schädelhöhle und Höhe der hinteren Schädelgrube / Twining's line im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die hintere Schädelgrube war ebenfalls signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Sie vermuteten, dass es zu einem kompensatorischen Wachstum der hinteren Schädelgrube durch den passiven Druck des Kleinhirns kommt. Daraus leiteten sie ab, dass es besser sei, die Fläche statt das Volumen zu messen, um eine bessere Aussage über die pathologischen Veränderungen der hinteren Schädelgrube zu erlangen.

Nishikawa et al. (NISHIKAWA et al., 1997) führten Längen- und Volumenmessungen an CT- und MRT-Bildern durch. Hierfür definierten sie das Volumen der hinteren Schädelgrube als den Bereich, der vom Tentorium cerebelli, dem Clivus (Basiokziput und Basisphenoid), dem Os occipitale und dem Processus pyramidalis des Os palatinum eingeschlossen wird. Die Messungen umfassten die drei okzipitalen enchondralen Anteile der hinteren Schädelgrube nach deren Länge. Das Volumen der hinteren Schädelgrube wurde auf axialen CT-Aufnahmen gemessen. Anschließend wurde die gemessene Fläche mit der Schichtdicke multipliziert um das Volumen zu erhalten. Auf midsagittalen T1-gewichteten MRT-Bildern wurden beide Anteile des Clivus gesondert gemessen. Die axiale Länge des Hirnstamms wurde an T1-gewichteten und T2-gewichteten Bildern vom ventralen Punkt der Verbindung von Mittelhirn zur Pons und dem medullozervikalen Übergang gemessen. Das Gehirnvolumen der hinteren Schädelgrube wurde definiert als neuronale Strukturen in der hinteren Schädelgrube zusammen mit den in den Spinalkanal herniierten Anteilen. Gemessen wurde wieder an axialen T1-gewichteten MRT-Aufnahmen und danach entsprechend das Volumen berechnet. Im Gegensatz zum Clivus waren das Ex- und Supraokziput bei Patienten mit CM signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede im Volumen der hinteren Schädelgrube oder der darin liegenden Hirnanteile. Jedoch stellten sie ein signifikant höheres Volumenverhältnis vom Gehirnvolumen der hinteren Schädelgrube zum Volumen der hinteren Schädelgrube fest, was sie zu der Annahme führte, dass ein Overcrowding der hinteren Schädelgrube vorliegt.

Milhorat et al. (MILHORAT et al., 1999) führten ebenfalls Messungen an midsagittalen MRT-Bildern durch, um die Länge des Supraokziput und des Clivus sowie die Fläche der hinteren Schädelgrube zu bestimmen. Sie definierten die

hintere Schädelgrube als den Raum, der vom Tentorium cerebelli, dem Clivus, dem Os occipitale und der Felsenbeinleiste des Os temporale begrenzt wird. Die Volumenberechnungen wurden mit der Cavalieri-Methode durchgeführt. Sie fanden folgende statistisch signifikanten Veränderungen: 1) verminderte Länge des Supraokziput, 2) verminderte Länge des Clivus, 3) vermindertes Volumen der hinteren Schädelgrube und 4) vermindertes Liquorraumvolumen der hinteren Schädelgrube. Keine Veränderung fand sich beim Volumenverhältnis im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Karagöz et al. (KARAGOZ et al., 2002) führten Längen-, Flächen- und Winkelmessungen durch, indem sie die sagittalen MRT-Bilder auf Millimeterpapier kopierten und dort die Messungen per Hand durchführten. Es wurden die Längen der Twining's line, des Supraokziput, des Clivus, der Klaus-Index (Distanz zwischen Densspitze und Twining's line) und die MacRae-Linie (vom Vorder- zum Hinterrand des Foramen magnum) gemessen. An Winkelmessungen wurden durchgeführt: 1) platybasale Winkel (basaler Winkel, Boongard-Winkel, Nasion-Basion-Opisthion-Winkel) und 2) tentoriale Winkel (Tentorium- Twining's line, Neigung des Tentorium). Die Fläche wurde umfahren und mittels der MRT-Scala der entsprechenden Bilder in mm² umgerechnet. Die Flächenmessungen zeigten bei Patienten mit CM Typ II zwar eine kleinere hintere Schädelgrube als bei der Kontrollgruppe, dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Zusätzlich verglichen sie noch die Flächenmessungen von Krogness (KROGNESS, 1978) und Nishikawa et al. (NISHIKAWA et al., 1997). Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass die Messungen ohne Einbeziehung der Fläche zwischen Tentorium und Twining's line in Hinblick auf die knöchernen Veränderungen eine besser Aussagekraft hatten. Wie in früheren Studien fanden sich ebenfalls eine verringerte Höhe der hinteren Schädelgrube und eine verlängerte Twining's line. Die weiteren Ergebnisse lassen auf eine Unterentwicklung des Os occipitale, eine Neigung zur Platybasie und einen steileren Winkel des Tentorium cerebelli schließen.

Aydin et al. (AYDIN et al., 2005) führten ebenfalls Längenmessungen an midsagittalen MRT-Bildern durch. Der auffälligste radiologische Befund war die Kompression des Liquorraumes in Folge der Herniation der Kleinhirntonsillen. Der Clivus und das Supraokziput waren verkürzt, ebenso die Höhe der hinteren Schädelgrube und der Durchmesser des Foramen magnum.

Lirng et al. (LIRNG et al., 2005) fanden in ihrer Studie heraus, dass Männer ein insgesamt größeres Volumen der hinteren Schädelgrube und ein größeres Volumen des Rhombenzephalons haben als Frauen. Frauen zeigten ein höheres Maß an Kompression, was ihrer Meinung nach das vermehrte Auftreten von CM Typ I bei Frauen erklären könnte.

Trigylidas et al. (TRIGYLIDAS et al., 2008) untersuchten die Unterschiede zwischen einer asymptomatischen und symptomatischen Gruppe mit radiologisch gesicherter CM Typ I untereinander und im Vergleich zu Kontrollpersonen. Es handelte sich um eine retrospektive Studie, bei der die Patienten einen hohen Altersunterschied hatten. Daher bildeten sie den Quotienten aus Volumen der Fossa posterior und dem Volumen der hinteren Schädelgrube. So bestand keine Abhängigkeit der Schädelgröße und die Ergebnisse konnten besser verglichen werden. Die asymptomatische und symptomatische Gruppe unterschieden sich bezüglich des Volumens nicht, jedoch war das Volumen beider im Vergleich zur Kontrollgruppe kleiner.

In einer groß angelegten Studie untersuchten Milhorat und Nishikawa 2010 (MILHORAT et al., 2010) gemeinsam die Größe des okzipitalen Enchondriums und das Volumen der hinteren Schädelgrube mittels rekonstruierter CT- und MRT-Bilder des Schädels. 741 der Patienten hatten CM Typ I und 11 Patienten eine CM Typ II. Sie schlossen Patienten unter 15 Jahren und über 69 Jahren aus, um die altersbedingten Veränderungen zu minimieren. Insgesamt untersuchten sie 545 Frauen und 207 Männer. Es zeigte sich ein signifikant kleineres Foramen magnum bei Patienten mit klassischer CM Typ I. Die Größe und das Volumen der hinteren Schädelgrube waren bei 388 Patienten mit klassischer CM Typ I und bei elf Patienten mit CM Typ II sowie fünf Patienten mit sowohl CM Typ I als auch Kraniosynostose signifikant kleiner. Die Größe des Os occipitale und das Volumen der hinteren Schädelgrube waren normal bei 225 Patienten mit CM Typ I und atlantooccipitaler Instabilität, 55 Patienten mit CM Typ I und Tetheres cord-Syndrom, 30 Patienten mit CM Typ I und intrakranieller Raumforderung und 28 Patienten mit CM Typ I und lumboperitonealem Shunt. Aus ihren Ergebnissen schlossen sie, dass wichtige Hinweise durch morphometrische Messungen der hinteren Schädelgrube hinsichtlich der Pathogenese von Kleinhirnherniationen gegeben werden können.

Bagci et al. (BAGCI et al., 2013) entwickelten 2013 ein Programm, das das

Volumen der hinteren Schädelgrube automatisch misst. Bis dahin wurden volumetrische Messungen in der Praxis nicht durchgeführt, da dies zu zeitaufwendig war. Stattdessen wurden weiterhin Längenmessungen durchgeführt und als Ersatz für Volumenmessungen der hinteren Schädelgrube herangezogen, da hier der Zeitaufwand deutlich geringer war. Die bis dahin gängigsten Messungen (Länge des Supraokziput und des Clivus, McRae-Linie und Twining's line in midsagittalen Schnitten) sind sehr subjektive Parameter und stark von der MRT-Technik abhängig. Für die automatischen Messungen erstellten sie einen für CM Typ I spezifischen Computeratlas der hinteren Schädelgrube mittels T1-gewichteten Bildern von neun Patienten. Die damit gemessenen Volumina von fünf Patienten verglichen sie mit manuell gemessenen Werten. Für die manuellen Messungen wurde auf jedem sagittalen Schnitt die hintere Schädelgrube umfahren und anschließend die Fläche berechnet. Das Volumen der hinteren Schädelgrube wurde berechnet, indem das Volumen jedes Voxels in der manuell erstellten Maske auf jedem sagittalen Schnitt addiert wurde. Die Volumina der manuellen und der automatischen Messungen waren annähernd gleich (197 ± 11 ml und 196 ± 9 ml). Des Weiteren beschrieben sie, dass keiner der sechs von ihnen beurteilten linearen Messpunkte der hinteren Schädelgrube signifikant mit dem Volumen der hinteren Schädelgrube zusammenhing.

Zusammen mit Alperin griff Bagci 2014 (ALPERIN et al., 2014) auf den Atlas für automatische Messungen zurück, um die Parameter zu finden, mit denen die Patienten mit CM Typ I am besten von gesunden Individuen unterschieden werden konnten. Hierfür führten sie 20 verschiedene Messungen durch. Zehn dieser 20 Parameter waren signifikant unterschiedlich zwischen der CM Typ I - und der Kontrollgruppe. Lineare Messungen (Clivus, Supraokziput, McRae-Linie, Twining's line) wurden manuell an midsagittalen T1-gewichteten MRT-Bildern durchgeführt. Für die volumetrischen Messungen wurde die von Bagci et al. (BAGCI et al., 2013) eingeführte automatische, Atlas-basierte Methode zur Vermessung der hinteren Schädelgrube und Bestimmung des Volumens der hinteren Schädelgrube, des Rhombenzephalonvolumens und des Volumens des vierten Ventrikels angewandt. Es ergaben sich nur schwache Beziehungen zwischen 3D-Messungen der hinteren Schädelgrube und linearen Messungen, mit nur wenigen Parametern, die moderate Beziehungen von 0,4 erreichten. Die Länge des Supraokziput war der einzige Parameter, der hierbei signifikant war. In

der Kontrollgruppe korrelierte keine der linearen Messungen mit den 3D-Messungen.

2015 wandten Alperin et al. (ALPERIN et al., 2015) die automatische Volumetrie der hinteren Schädelgrube erneut an. Sie verglichen drei Gruppen mit verschiedenen Formen von Kopfschmerz (subokzipital und Valsalva-induziert, subokzipital und nicht Valsalva-induziert, nicht subokzipital und nicht Valsalva-induziert) untereinander und mit einer Kontrollgruppe. Der primäre Faktor, der zu Valsalva-induzierten Kopfschmerzen führt, scheint laut Ansicht der Autoren ein geringeres intrakranielles Volumen zu sein und nicht die kleinere hintere Schädelgrube, da das Volumen der hinteren Schädelgrube ebenso wie andere Faktoren in allen drei Gruppen gleich waren.

In einer neueren Studie untersuchten Rijken et al. (RIJKEN et al., 2015) die Rolle der hinteren Schädelgrube bei der Entstehung von CM Typ I bei Kindern mit Kraniosynostose. Das Kleinhirnvolumen und das Volumen der hinteren Schädelgrube wurden automatisch mit einer Multi-Atlas-basierten Messmethode ausgemessen. Der Atlas wurde mit MRT-Bildern von Menschen ohne Schädel- oder Gehirndeformitäten erstellt, daher wurden alle automatischen Messungen kontrolliert und bei Bedarf manuell korrigiert. Der Vergleich bezüglich der Volumina von hinterer Schädelgrube und Kleinhirnvolumen sowie dem Verhältnis Kleinhirnvolumen zu Volumen der hinteren Schädelgrube zwischen operierten und nicht operierten Patienten mit Kraniosynostose untereinander und mit der Kontrollgruppe, ergab keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Fernandes et al. (FERNANDES et al., 2016) nutzten die CT-Scans eines gesunden Mannes ohne Kleinhirnherniation zur Erstellung eines Modells der hinteren Schädelgrube. Die Studie war dahingehend eingeschränkt, dass nur ein einziger Proband zur Erstellung des Modells herangezogen wurde.

Khalsa et al. (KHALSA et al., 2018) führten semiautomatische Volumenmessungen der hinteren Schädelgrube bei Kinder mit CM Typ I durch. Der Vergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten ergab keinen Unterschied bezüglich der Größe der hinteren Schädelgrube.

4.2.1.1.1. Chiari-like-Malformation des Hundes

Garcia-Real et al. (GARCIA-REAL et al., 2004) untersuchten die Schädel von gesunden Hunden mittels Computertomographie. Sie führten Längen- und

Flächenmessungen durch und machten die ersten Volumenberechnungen der Schädelhöhle und der hinteren Schädelgrube beim Hund. Die Volumenmessungen wurden durchgeführt, indem die Schädelhöhle und hintere Schädelgrube manuell auf allen Bildern umfahren und die Flächen mit der Schichtdicke multipliziert wurden. Die Autoren fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der Schädelhöhle und bestimmten Längenmessungen, eine positive Korrelation zwischen Volumen der Schädelhöhle und Gewicht des Tieres und signifikante Unterschiede bezüglich Volumen und Volumenverhältnissen zwischen männlichen und weiblichen Tieren. Andererseits fanden sich auch deutliche Unterschiede bezüglich der Volumenverhältnisse bei Hunden gleichen Gewichts. Dies führten die Autoren auf die Variabilität in der Schädelform der unterschiedlichen Rassen zurück. Die höchste Korrelation zwischen der Größe der hinteren Schädelgrube und linearen Messungen fand sich in midsagittalen Aufnahmen und hier bei denjenigen, die vom Dorsum sellae starteten. Des Weiteren stellte sich heraus, dass kleinere Hunderassen ein relativ kleineres Volumen der hinteren Schädelgrube im Verhältnis zum Volumen des gesamten Schädels hatten als große Hunde. Die Volumina der hinteren Schädelgrube und der Schädelhöhle zeigten eine deutliche Korrelation zu den entsprechenden midsagittalen Flächen. Die Korrelation zwischen Volumenverhältnis und Flächenverhältnis war sehr viel geringer ausgeprägt.

Cerda-Gonzalez et al. (CERDA-GONZALEZ et al., 2009) führten Volumenmessungen der hinteren Schädelgrube und des Gehirns mittels midsagittaler MRT-Bilder durch. Hierzu wurden Schädelhöhle und hintere Schädelgrube manuell auf allen Bildern umfahren und die Flächen mit der Schichtdicke multipliziert. Anschließend drückten sie das Volumen der hinteren Schädelgrube als prozentualen Anteil des Gehirnvolumens aus. Dieses relative Volumen der hinteren Schädelgrube war bei CKCS mit und ohne Syringomyelie nicht signifikant unterschiedlich. Zwischen symptomatischen und asymptomatischen Hunden besteht hinsichtlich des relativen Volumens jedoch ein signifikanter Unterschied. Symptomatische CKCS zeigten eine deutlich kleinere hintere Schädelgrube.

Couturier et al. (COUTURIER et al., 2008) nutzten ebenfalls midsagittale CT-Bilder zur Vermessung der hinteren Schädelgrube. Nach Garcia-Real et al. (GARCIA-REAL et al., 2004) führten sie lineare Messungen der hinteren

Schädelgrube bei CKCS mit und ohne Syringomyelie durch. Der Abstand vom Dorsum sellae zum Foramen magnum und die Höhe des Foramen magnum wurden gemessen. Zusätzlich berechneten sie die Fläche der hinteren Schädelgrube. Auch sie stellten keinen Unterschied zwischen der Größe der hinteren Schädelgrube bei Tieren mit und ohne Syringomyelie fest. Das Auftreten von neurologischen Symptomen korrelierte positiv mit dem Vorhandensein von Syringomyelie und dem Verhältnis des Volumens der hinteren Schädelgrube zum Schädelhöhlenvolumen. Auch stellten sie fest, dass je größer das Foramen magnum war, desto ausgeprägter die Kleinhirnherniation war.

Carruthers et al. (CARRUTHERS et al., 2009) untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Größe der intrakraniellen Räume und Syringomyelie. Die midsagittale Fläche der hinteren Schädelgrube auf MRT-Bildern wurde schätzungsweise bestimmt. Hierzu wurden die Höhe und die Länge der hinteren Schädelgrube gemessen und anschließend die Länge mit der halben Höhe multipliziert. Die geschätzte Fläche der hinteren Schädelgrube betrug im Mittel $4 \pm 0,33 \text{ cm}^2$. Es ergab sich keine Beziehung zwischen der Größe der hinteren Schädelgrube und der Ausprägung der Syringomyelie und kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Autoren gaben jedoch zu bedenken, dass die geschätzte Fläche der hinteren Schädelgrube nicht repräsentativ sei.

Carrera et al. (CARRERA et al., 2009) führten eine Vergleichsstudie von CKCS mit zwei Kontrollgruppen durch. Die eine Kontrollgruppe bestand aus mesozephalen Hunden (Labrador Retriever) und die andere aus CKCS-ähnlichen Hunden (Englischer Springer Spaniel, Cocker Spaniel). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der Größe der hinteren Schädelgrube und dem Auftreten von MRT-Auffälligkeiten hinsichtlich Veränderungen des Os occipitale. Dazu führten sie verschiedene lineare, Flächen- und Winkelmessungen mittels midsagittalen T2-gewichteten MRT-Bildern durch. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen und zwischen den Geschlechtern bei allen Messungen. Im Vergleich zu mesozephalen Hunden hatten die CKCS eine kleinere hintere Schädelgrube und Veränderungen des Os occipitale. Diese Veränderungen waren stärker bei CKCS mit Syringomyelie ausgeprägt.

Cross et al. (CROSS et al., 2009) bestimmten das Volumen der hinteren

Schädelgrube bei 117 Hunden. Sie teilten diese in drei Gruppen: 1) CKCS, 2) Labradore und 3) kleine Hunderassen. Mit transversalen MRT-Schnitten erstellten sie jeweils eine Maske von jedem Hund und überführten diese in ein 3D-Modell. Die Masken wurden per Hand auf einem Grafiktablet erstellt, da dies nach Ansicht der Autoren eine bessere Methode für die Umfahrung der Hirnstrukturen sei als mit der Computermaus. Es wurden jeweils dreidimensionale Modelle der vorderen Schädelgrube und deren Parenchym sowie der hinteren Schädelgrube und deren Parenchym angefertigt und jeweils ins Verhältnis gesetzt. CKCS hatten eine proportional kleinere hintere Schädelgrube als Labrador Retriever, jedoch nicht im Vergleich mit kleinen Hunderassen. Das proportionale Parenchymvolumen der hinteren Schädelgrube war bei CKCS im Vergleich zu Labradoren gleich und im Vergleich größer als bei kleinen Hunderassen. Es besteht daher ein Missverhältnis zwischen der Größe der hinteren Schädelgrube und dem darin liegenden Gehirnparenchym. Daraus resultiert ein Overcrowding der hinteren Schädelgrube. Die Autoren schließen daraus, dass eine Mesodermisuffizienz oder Kraniosynostose als Pathogenese für die Chiari-like-Malformation bei CKCS in Betracht kommen.

Im selben Jahr führten Schmidt et al. (SCHMIDT et al., 2009) Messungen zur Ermittlung des absoluten und relativen Volumens der Schädelhöhlen bei CKCS und anderen brachiozephalen Rassen durch. Ziel war es, mögliche Beziehungen zwischen dem Volumen der hinteren Schädelgrube und dem Auftreten der Chiari-like-Malformation und Syringomyelie beim CKCS zu finden. Die Schädelhöhlen aller Hunde wurden an CT- und später an MRT-Bildern beurteilt und anschließend das Volumen der hinteren, mittleren und vorderen Schädelgrube ermittelt. Das Verhältnis der absoluten Volumina wurde berechnet und als Volumenindex bezeichnet. Es wurden dreidimensionale Rekonstruktionen auf Grundlage der CT-Bilder angefertigt. Die Autoren fanden keinen Unterschied zwischen den CKCS und der Kontrollgruppe bezüglich des Volumenindex und den absoluten Volumina von vorderer und mittlerer Schädelgrube. Die Autoren schließen daraus, dass es keine Verbindung zwischen der Kleinhirnherniation und Syringomyelie bei CKCS und dem reduzierten Volumen der hinteren Schädelgrube gibt.

Drei Jahre später führten Schmidt et al. eine ähnliche Studie zur Messung des Os occipitale durch (SCHMIDT et al., 2012). Die Messungen wurden an CT-Bildern

durchgeführt und das Volumen des Os occipitale und des gesamten Schädels gemessen. Der Os occipitale-Index (Volumen des Os occipitale in Relation zum Volumen des gesamten Schädels) ergab keinen Unterschied zwischen CKCS mit und ohne Syringomyelie sowie der Kontrollgruppe aus Französischen Bulldoggen. Die Autoren schlossen daraus, dass auch eine Hypoplasie des Os occipitale nicht der Grund für die Syringomyelie ist und stellten die Theorie der paraxialen Mesoderminsuffizienz in Frage.

Driver et al. (DRIVER et al., 2010a) untersuchten die Unterschiede zwischen CKCS, die jünger als zwei Jahre waren und klinische Symptomen in Bezug auf Syringomyelie aufwiesen, und CKCS, die älter als fünf Jahre waren und keine Symptome zeigten. Die jungen symptomatischen Hunde zeigten einen deutlich größeren vierten Ventrikel als die älteren asymptomatischen Tiere. Ebenso war das Verhältnis von Rhombenzephalon zu hinterer Schädelgrube bei jungen CKCS (90,40%) etwas größer als bei den älteren (88,19%). Die Messungen zeigten, dass Ventrikulomegalie und eine kleinere hintere Schädelgrube mit vermehrtem Rhombenzephalon (Overcrowding) und mit Syringomyelie einhergehen. Die Autoren vermuteten, dass dieses verkleinerte Verhältnis zusammen mit dem Overcrowding der hinteren Schädelgrube einen kumulativen Effekt hat.

In einer weiteren Studie fertigten Driver et al. (DRIVER et al., 2010b) mit derselben Methode wie Cross et al. (CROSS et al., 2009) dreidimensionale Modelle der hinteren Schädelgrube und des darin liegenden Gehirnparenchyms an. Die Autoren erweiterten die Messungen auf 3D-Modelle des Ventrikelsystems. Wieder wurden die Verhältnisse errechnet. Sie fanden bei Tieren mit Syringomyelie ein erhöhtes Volumen des Gehirnparenchyms im Bereich der hinteren Schädelgrube und des Ventrikelsystems als im Vergleich zu Tieren ohne Syringomyelie. Außerdem gab es eine positive Korrelation zwischen Volumen des Gehirnparenchyms und Syrinxweite sowie zwischen Ventrikelvolumen und Syrinxweite.

Eine aktuellere Studie, in der das Volumen der hinteren Schädelgrube bei CKCS mit Chiari-like-Malformation ausgemessen wurde, ist von Shaw et al. aus dem Jahr 2012 (SHAW et al., 2012). Zum einen verglichen diese Autoren das Volumen des Kleinhirns anhand dreier Gruppen mit unterschiedlichem Risiko für das Auftreten von Chiari-like-Malformation und Syringomyelie. Zum anderen sollte eine mögliche Beziehung zwischen erhöhtem Kleinhirnvolumen und Chiari-

like-Malformation / Syringomyelie bei CKCS und die Beziehung zwischen erhöhtem Kleinhirnvolumen und Komprimierung des Kleinhirns im hinteren Teil der hinteren Schädelgrube beurteilt werden. Hierzu wurden dreidimensionale Modelle des Kleinhirns und der hinteren Schädelgrube aus MRT-Daten erstellt. Das relative Kleinhirnvolumen wurde berechnet, indem das Volumen des Kleinhirns durch das Volumen des gesamten Hirnparenchyms geteilt wurde. Es zeigte sich, dass CKCS ein relativ größeres Kleinhirn hatten als die Vergleichsgruppen. Daraus schließen die Autoren, dass eine Beziehung zwischen erhöhtem Kleinhirnvolumen und Syringomyelie besteht. Die Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass es sich bei der Chiari-like-Malformation um einen multifaktoriellen Krankheitsprozess, gesteuert durch das erhöhte Kleinhirnvolumen und eine Entwicklungsstörung des Wachstums der hinteren Schädelgrube, handelt.

4.2.2. Dandy-Walker-Malformation

Pränatale Ultraschalluntersuchungen sind eine gute Methode, um die DWM zu diagnostizieren (NOUREDDINE et al., 2004; ADAMSBAUM et al., 2005; MALINGER et al., 2009; ALEXIOU et al., 2010). Die Diagnose der DWM kann mittels Ultraschall schon ab der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) gestellt werden (CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Die häufigsten Ultraschallbefunde umfassen eine große Zyste der hinteren Schädelgrube, Agenesie des Kleinhirnvermis und gespreizte Kleinhirnhemisphären (CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011).

Heutzutage ist die MRT die Standardmethode zur Untersuchung von Läsionen der hinteren Schädelgrube (CORREA et al., 2011; SPENNATO et al., 2011). Diese sollte auch im zweiten oder dritten Trimester durchgeführt werden, wenn eine Missbildung der hinteren Schädelgrube im Ultraschall vermutet wird (ADAMSBAUM et al., 2005; SPENNATO et al., 2011). Für eine korrekte Diagnose muss ein gutes MRT mit sagittalen T2-gewichteten Aufnahmen des Vermis zur Verfügung stehen (KLEIN et al., 2003). Dies ist wichtig, da die Vermismorphologie ein prognostischer Faktor für das Langzeitoutcome ist (BODDAERT et al., 2003; KLEIN et al., 2003; BOLDUC & LIMPEROPOULOS, 2009; NIGRI et al., 2014). Ein pränatales MRT kann ab der 20. SSW durchgeführt werden, es gibt jedoch keine diagnostische Notwendigkeit vor der 24 bis 25. SSW (ADAMSBAUM et al., 2005).

Die Vorteile der MRT gegenüber der CT umfassen die Möglichkeit multiplanare Bilder anzufertigen, bessere räumliche Auflösung und das Fehlen von ionisierter Strahlung, was vor allem in der Pädiatrie von Bedeutung ist. Außerdem ist die MRT effizienter bei der Feststellung von Gehirnmissbildungen, der Bewertung des Grades der Kleinhirndysgenese und der Analyse der Durchgängigkeit des Aqueductus cerebri (CORREA et al., 2011).

Es gibt noch keine Standardwerte bezüglich der Größe und des Volumens der hinteren Schädelgrube in Bezug auf DWM und DWV. Es wird beurteilt, ob die hintere Schädelgrube im Vergleich mit Kontrollbildern von gesunden Personen gleich groß erscheint (SASAKI-ADAMS et al., 2008). Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen Größe des Kleinhirns im Verhältnis zur hinteren Schädelgrube und intellektueller Entwicklung (KLEIN et al., 2003).

4.2.2.1. Missbildungen des Vermis beim Hund

4.2.2.1.1. Bildgebende Diagnostik und pathologische Untersuchung

Ein Fall mit zwei Wurfgeschwistern der Rasse Boston Terrier wird von Dow (DOW, 1940) erwähnt. In der pathologischen Untersuchung war das Großhirn unauffällig. Anteile des Kleinhirnvormis fehlten (Nodus, Uvula, Pyramis, Lobulus medius, mediale Anteile des Lobulus simplex und Lobulus culmen). Eines der Tiere wurde mit einem Onkel mütterlicherseits verpaart. Während der Trächtigkeit verstarb diese Hündin. Die Feten waren voll ausgebildet und wurden ebenfalls einer pathologischen Untersuchung unterzogen und soweit beurteilbar konnte der Pathologe keine Auffälligkeiten finden.

Pass et al. (PASS et al., 1981) fanden bei pathologischen Untersuchungen von zwei Hunden mit zehn und zwölf Wochen Veränderungen wie bei der DWM. Die kaudalen Lobi des Kleinhirnvormis fehlten bei beiden Tieren. Eine dünnwandige flüssigkeitsgefüllte Zyste, ausgehend vom posterioren Aspekt des vierten Ventrikels, füllte den Bereich des fehlenden Vermis aus. Bei einem Tier waren die lateralen Ventrikel dilatiert, jedoch waren Großhirnhemisphären und Schädel nicht deformiert. In der Histopathologie stellten die Autoren fest, dass die Zystenwand aus Pia mater-Arachnoid bestand. Am Gehirn selbst fanden sich keine Veränderungen.

Kornegay (KORNEGAY, 1986) beschrieb sechs Fälle von Hunden mit

Hypoplasie der Kleinhirnhemisphären und des Kleinhirnvermis. Bei der pathologischen Untersuchung zeigte sich bei jedem dieser Tiere ein Fehlen des Kleinhirnvermis, vor allem von Pyramis, Uvula und Lobuli nodulares. Bei zwei Tieren fand sich eine flüssigkeitsgefüllte Zyste im Bereich des fehlenden Kleinhirnvermis, die mit dem vierten Ventrikel kommunizierte. Das restliche Gehirn war außer bei einem Tier normal. Dieses hatte einen Hydrozephalus, zudem fehlte ein Teil des frontalen Cortex.

Noureddine et al. (NOUREDDINE et al., 2004) untersuchten einen fünf Wochen alten Boston Terrier-Welpen mittels Ultraschall durch das Foramen magnum. Sie stellten ein kleines Kleinhirn und eine freie Kommunikation zwischen beiden Seitenventrikeln fest. Zusätzlich fand sich eine Flüssigkeitsanreicherung kaudal der lateralen Ventrikel und kranial des Kleinhirns, was als Flüssigkeit in der quadrigeminalen Zisterne interpretiert wurde. Bei der pathologischen Untersuchung war das Kleinhirn makroskopisch hypoplastisch und nur ein 3 mm großer Rest des Vermis war vorhanden. Wie bei der Ultraschalluntersuchung lagen eine Ventriculomegalie und eine Kommunikation zwischen den Seitenventrikeln vor. In der Histopathologie fand sich kein Hinweis auf ein inflammatorisches Geschehen. Die erhobenen Befunde waren für die Autoren vereinbar mit einer DWM.

Choi et al. (CHOI et al., 2007) fanden bei der MRT-Untersuchung eines drei Monate alten Miniatureschnauzers eine Region mit niedriger Signalintensität in T1-Wichtung und hoher Signalintensität in T2-Wichtung im Bereich des Kleinhirnvermis, vereinbar mit einer flüssigkeitsgefüllten Höhle im Bereich des Kleinhirns. Die lateralen, der vierte und dritte Ventrikel waren unauffällig. Über die knöchernen Strukturen und Größe der hinteren Schädelgrube wurden keine Angaben gemacht. Im Röntgen war der Schädel von normaler Größe. Das Tier erhielt keine spezifische Therapie. Bei einer Kontroll-MRT nach einem Jahr wurden keine Unterschiede zur ersten Untersuchung festgestellt.

Lim et al. (LIM et al., 2008) untersuchten einen acht Wochen alten Cocker Spaniel. Die CT-Untersuchung zeigte eine zystenähnliche Erweiterung auf der Höhe des vierten Ventrikels zusammen mit einem Defekt des Kleinhirnvermis. In der pathologischen Untersuchung fand sich eine normale Größe der Kleinhirnhemisphären. Eine Agenesie des kaudalen Kleinhirnvermis lag vor.

Histologisch wurde Atrophie der Folia, Degeneration und Verlust von Purkinje- und Granulosazellen beobachtet.

Schmidt et al. (SCHMIDT et al., 2008) beschreiben den Fall eines fünf Wochen alten Golden Retriever. Bei der Ultraschalluntersuchung durch die anteriore Fontanelle wurde eine Dilatation des ersten, zweiten und dritten Ventrikels diagnostiziert. Im MRT wurde ebenfalls ein Hydrozephalus festgestellt. Darüber hinaus waren die Großhirnsulci weit und es bestand der Eindruck einer Polimicrogyrie. Das Corpus callosum konnte nicht identifiziert werden. Das Tentorium cerebelli war durch eine zystische Dilatation des vierten Ventrikels angehoben und das Septum pellucidum war diskontinuierlich. Die Befunde waren vereinbar mit einer Vergrößerung der hinteren Schädelgrube. Zusätzlich fehlte der Kleinhirnvormis. Damit entsprachen die bildgebenden Befunde einer DWM. Eine pathologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Kobatake et al. (KOBATAKE et al., 2013) führten bei einem zwölf Wochen alten Wire-haired Miniaturdachshund CT- und MRT-Aufnahmen durch. Auffällig waren eine bilaterale Ventriculomegalie, eine dorsale Verlagerung des Tentorium cerebelli, ein Defekt im Tentorium cerebelli und eine große, flüssigkeitsgefüllte zystische Struktur, die den Bereich des Kleinhirnvormis belegte. Die Lobi occipitales waren in normaler Lage. Aufgrund schlechter Prognose wurde der Hund euthanasiert und eine pathologische Untersuchung wurde durchgeführt. Makroskopisch fanden sich die selben Veränderungen wie in der Bildgebung. In der Histopathologie fiel auf, dass das Velum medullare rostrale an der dorsalen Fläche des Aquaeductus mesencephali fehlte und dadurch dieser mit dem Subarachnoidalraum verbunden war. Eine dünne membranöse Struktur (eine Verlängerung der Arachnoidea) bildete die Zystenwand. Es fanden sich keine histologischen Veränderungen im Rest des Kleinhirns und anderen Hirnarealen. Die Befunde mit fehlendem Kleinhirnvormis und zystischer Erweiterung des vierten Ventrikels stuften die Autoren vergleichbar mit der DWM beim Menschen ein. Eine zugrunde liegende Ursache fanden sie nicht.

5. VLDL-Rezeptordefekt und Dysequilibrium-Syndrom

Der Very-low-density-lipoprotein-Rezeptor (VLDLR) ist Teil des Reelin-Signalweges. Er wird hauptsächlich in den Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde exprimiert. Reelin bindet an den VLDLR und sorgt für die Migration von Neuronen im zerebellaren Neocortex und Hippocampus (ROYAUX et al., 1997; GERBER et al., 2015; LEE & D'ARCANGELO, 2016; RANAIVOSON et al., 2016).

Mutationen im *vldlr* führen zum sogenannten Dysequilibrium-Syndrom. Dieses Syndrom zeichnet sich durch eine nicht progressive Ataxie bis hin zur Unfähigkeit zu Laufen, Intelligenzminderung und Kleinhirnhypoplasie aus (BOYCOTT et al., 2009; ALI et al., 2012).

5.1. Der Reelin-Signalweg

Das Reelin-Protein spielt eine Schlüsselrolle bei der normalen Gehirnentwicklung (ROYAUX et al., 1997; LEE & D'ARCANGELO, 2016; RANAIVOSON et al., 2016). Als „Reeler“ wird eine autosomal rezessive Mutation bei Mäusen bezeichnet bei der kein Reelin exprimiert wird. Charakterisiert wird sie durch Tremor, Ataxie und starke neuroanatomische Veränderungen. Die Veränderungen sind im Kleinhirn am stärksten, wo es zu einer massiven Atrophie mit Verlust der Granularzellen kommt. Außerdem betrifft es verschiedene andere Teile des zentralen Nervensystems, vor allem den zerebralen Kortex und den Hippocampus (ROYAUX et al., 1997).

5.1.1. Reeler-Mäuse und Entdeckung des Reelin-Gens

In Edinburgh wurde 1995 bei zwei Mäusestämmen mit der autosomal rezessiven Mutation Reeler, einem transgenen und einem spontanen Stamm, das Reelin-Gen als das fehlerhafte Gen identifiziert. Etwa zur selben Zeit wurde in Orleans ebenfalls ein fehlerhaftes Reelin-Gen bei einem spontanen Reeler-Stamm festgestellt. Klonen und Mapping des Gens zeigten, dass eine große Zerstörung im Reelin-Gen im Edinburgh-Stamm aufgetreten war, was zu einem kompletten Verlust der Transkriptionsexpression führte. Heutzutage gibt es einige Reeler-Maus-Mutationsstämme bei denen Mutationen im Reelin-Gen identifiziert wurden, welche alle zu einem Verlust der Transkriptionsexpression geführt hatten.

Das humane Reelin-Gen wurde ebenfalls schnell geklont und homozygote Träger

wurden schon wenige Jahre später identifiziert. Diese Patienten zeigten eine Lissenzephalie mit Kleinhirnhypoplasie, einen Phänotyp der sehr dem der Reeler-Mäuse glich (ROYAUX et al., 1997; LEE & D'ARCANGELO, 2016).

5.1.2. Reelin-Gen (RELN) und Reelin-Protein

Die Promoterregion des Reelin-Gens wurde beim Menschen auf Chromosom 7 (DESILVA et al., 1997) und beim Hund auf Chromosom 1 (GERBER et al., 2015) lokalisiert. Bei der Maus liegt sie auf Chromosom 5, wobei das Gen selbst sehr groß und komplex ist. Es beinhaltet 65 Exons, die bei der Maus ungefähr 450 kb genomische DNS umfassen (ROYAUX et al., 1997).

Das Reelin-Protein hat bei der Maus eine ungefähre Masse von 385 kDa und ist größtenteils glykosyliert. Das menschliche Reelin-Protein hat eine Masse von 388 kDa und ist auf der Aminosäureebene zu 94,2% identisch mit dem Mausprotein (D'ARCANGELO, 2014).

Eine verminderte Expression von Reelin wurde bei Patienten mit Schizophrenie, bipolarer Störung und Autismus festgestellt (D'ARCANGELO, 2014).

5.1.3. Expression und Funktion von Reelin während der Gehirnentwicklung

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Reelin im Gehirn und Spinalkanal von Mäusen exprimiert wird. Außerdem zeigten diese Studien, dass Reelin ebenfalls außerhalb des zentralen Nervensystems in verschiedenen Geweben exprimiert wird, und zwar nicht nur während der Gehirnentwicklung, sondern auch in adulten Tieren. Dies lässt vermuten, dass Reelin nicht nur für die initiale Zellorganisation wichtig ist, sondern auch für die Stabilisierung und den Umbau dieser verschiedenen Gewebe (D'ARCANGELO, 2014).

Die Caja-Retzius-Zellen, eine frühe und kurzlebige Neuronenpopulation, exprimieren hohe Konzentrationen an Reelin während der embryonalen Entwicklung der Vorderhirnstrukturen. Diese Zellen besetzen die marginale Zone des zerebellaren Kortex und des Hippocampus während der gesamten embryonalen Entwicklung und gehen ein bis zwei Wochen nach der Geburt zugrunde, wenn die Neuronenmigration und Schichtenbildung in diesen Strukturen abgeschlossen ist (D'ARCANGELO, 2014; RANAIVOSON et al., 2016). Im embryonalen Kleinhirn wird Reelin durch Granularvorläuferzellen in die äußere Granularzellschicht

exprimiert. Beim Menschen sind in der Marginalzone des pränatalen Neokortex zwei Zellpopulationen an der Expression von Reelin beteiligt, zum einen klassische Caja-Retzius-Zellen, zum anderen Caja-Retzius-ähnliche Zellen. Die Expression von Reelin von diesen Zellen im embryonalen Vorderhirn ist an die Neuronenmigration in die kortikale Platte gekoppelt. Im embryonalen Zerebralkortex leitet Reelin speziell die radiale Migration und die Formation der Zellschichten durch exzitatorische kortikale Hauptneuronen, die aus der ventrikulären Zone stammen. Ähnlich wie im zerebralen Kortex leitet Reelin ebenfalls die ordnungsgemäße radiale Migration und Schichtenbildung der pyramidalen Neurone im embryonalen Hippocampus (D'ARCANGELO, 2014). Die Hauptfunktion von Reelin in der Bildung von kortikalen Zellschichten bleibt postnatal im Gyrus dentatus erhalten. In dieser Struktur setzt sich die Neurogenese und Granularzellmigration nach der Geburt und bis ins Erwachsenenalter fort. In dieser einzigartigen Gehirnregion wird von Caja-Retzius-Zellen in die äußere Molekularschicht Reelin produziert, das zeitlebens die Neuronalmigration und Zellschichtenbildung reguliert. Im Kleinhirn wird Reelin von Granularzellen gebildet und sorgt für die radiale Migration von Purkinje-Zellen (D'ARCANGELO, 2014; LEE & D'ARCANGELO, 2016; RANAIVOSON et al., 2016).

5.1.4. Reelin-Rezeptoren

Es wurden bisher zwei hochaffine Reelin-Rezeptoren identifiziert. Zum einen der Apolipoprotein-E-Rezeptor 2 (ApoER2), zum anderen der Very-low-density-lipoprotein-Rezeptor (VLDLR). Beide gehören zur Superfamilie der Lipoprotein-Rezeptoren und können daher auch beide Lipoproteine und andere extrazelluläre Liganden mit geringerer Affinität binden. Die höchste Affinität haben beide jedoch zu Reelin und diese ist bei beiden ähnlich hoch. Eine Beteiligung im Reelin-Signalweg wurde erstmals vermutet, als beobachtet wurde, dass ApoER2 / VLDLR-Knock-out-Mäuse einen Reeler-ähnlichen neuroanatomischen Phänotyp zeigten (D'ARCANGELO, 2014).

Der VLDLR ist stärker in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns exprimiert, wohingegen der ApoER2 eher in kortikalen und Hippocampusneuronen exprimiert ist (TROMMSDORFF et al., 1999). Es sind zwei Isoformen des VLDLR-Proteins bekannt, zum einen die Version in voller Länge (Typ I), zum anderen eine Version bei der eine O-glykolysierte Zuckerregion fehlt (Typ II). Der Typ I kommt am häufigsten in Herz- und Skelettmuskulatur mit aktivem Fettsäuremetabolismus

vor, während Typ II in nicht muskulären Geweben (Niere, Milz, Nebenniere, Lunge, Gehirn, Hoden, Uterus und Ovar, aber nicht in der Leber) dominiert. Die Unterschiede in der Gewebeverteilung zusammen mit der unterschiedlichen Ligandenspezifität zwischen den zwei Isoformen lässt vermuten, dass sie unterschiedliche Aufgaben in verschiedenen Geweben und Zellen haben (MOHEB et al., 2008; KOLB et al., 2010; SONMEZ et al., 2013). Die Zentralregion des Reelin bindet an den ApoER2 oder VLDLR und führt zur Phosphorylierung des intrazellulären Adaptorproteins Dab1 (RANAIVOSON et al., 2016).

5.2. Dysequilibrium-Syndrom

Der Begriff „Syndrome de déséquilibration“ wurde zuerst von Alajouanine et al. in einem Fallbericht im Jahr 1940 eingeführt und anschließend als „Dysequilibrium-Syndrom“ (DES) von Hagberg et al. und Sanner aufgegriffen (BOYCOTT et al., 2009). Das DES ist ein genetisch heterogenes Leiden, das eine autosomal rezessive, nicht progressive Ataxie mit einer Intelligenzminderung kombiniert (BOYCOTT et al., 2009; ALI et al., 2012). Das Leiden wurde in DES Typ 1 (CAMRQ1) mit Mutation im *vldlr*, Typ 2 (CAMRQ2) mit Mutation im CA8-Gen und Typ 3 (CAMRQ3) mit Mutation im WDR81-Gen eingeteilt (ALI et al., 2012), jeweils mit Kleinhirntaxie und Intelligenzminderung als Symptome. DES gehört zu der Gruppe von kongenitalen Ataxien mit Kleinhirnhypoplasie der heterogenen Erkrankungen, die allgemein durch motorische Störungen, muskulären Hypotonus, fehlende Koordination und gestörte motorische Entwicklung charakterisiert sind (STEINLIN, 1998). Der Phänotyp zeichnet sich durch eine nicht progressive Ataxie mit Tremor und Kleinhirnhypoplasie aus (LEE & D'ARCANGELO, 2016; RANAIVOSON et al., 2016). Zusätzlich treten Strabismus und Pes planus bei einer Mehrzahl der Patienten auf und Anfälle bei 40% sowie Kleinwüchsigkeit bei 15% der Patienten. Im MRT zeigt sich eine inferiore Kleinhirnhypoplasie mit Vermishypoplasie und eine milde kortikale Gyrussimplifikation (MOHEB et al., 2008; BOYCOTT et al., 2009; KOLB et al., 2010; SCHLOTAWA et al., 2013; SONMEZ et al., 2013; VALENCE et al., 2016). Bei einigen Patienten wurde auch eine Mikrozephalie festgestellt (SCHLOTAWA et al., 2013; SONMEZ et al., 2013).

DES bedingt durch *vldlr*-Mutationen ist das erste Syndrom der Lipoprotein-Rezeptor-Malformationen, das beim Menschen entdeckt wurde (SONMEZ et al., 2013). Die erste *vldlr*-Mutationen beim Menschen wurde in den 1980er Jahren bei

der Hutterer-Population beobachtet. Diese hatten ein autosomal rezessives Syndrom mit nicht progressiver Kleinhirntaxie, Intelligenzminderung und Kleinhirnhypoplasie. Die Hutterer entstanden aus einer von verschiedenen Anabaptistengruppen, die während der Reformation im 16. Jahrhundert gegründet wurden und seit dem späten 19. Jahrhundert in den nordamerikanischen Prärien gelebt hatten. Um die Jahrtausendwende zählten die Hutterer 140.000 Mitglieder, die Mehrheit davon waren Nachkommen von 89 Gründern. Die einzigartigen sozialen Charakteristika dieser Population haben in eine echte genetische Isolation geführt. Ein Inzuchtkoeffizient von 0,038 (Messbereich 0-0,164) wurde bei einer rekonstruierten Befragung im Jahr 1981 festgestellt. Über 30 autosomal rezessive Leiden wurden in der Hutterer-Population beschrieben (BOYCOTT et al., 2005). Das *vldlr* liegt auf Chromosom 9p24 und Mutationen bedingen eine fehlerhafte Kodierung des VLDL-Rezeptors (SCHLOTAWA et al., 2013; SONMEZ et al., 2013). Es besteht aus 19 Exons, kodiert ein Rezeptorprotein mit 873 Aminosäuren und umfasst 40 kb (BOYCOTT et al., 2005; MOHEB et al., 2008; SONMEZ et al., 2013).

Eine Übersicht der bisher publizierten Fälle von DES mit VLDL-Rezeptordefekt ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Zusammenfassung der klinischen und molekularen Eigenschaften der bisher berichteten Fälle von DES vom VLDLR-Typ, modifiziert nach (ALI et al., 2012).

Allgemeines						
	(BOYCOTT et al., 2005)	(MOHEB et al., 2008)	(TURKMEN et al., 2008)	(BOYCOTT et al., 2009)	(BOYCOTT et al., 2009)	(KOLB et al., 2010)
Patientenzahl	10	8	3	8 (zwei Familien)	1	2
Ethnie	Hutterer	Iraner	Türken	Türken	Kaukasier	Türken
Blutsverwandschaft	+	+	+	+	-	+
VLDLR-Mutation	homozygot komplettes Gen	homozygot c.1342C>T (p.R448X)	homozygot c.2339delT (p.1780TfsX3)	homozygot c.769C.T (p.R257X) bzw. c.2339delT (p.1780TfsX3)	komplex homozygot c.1561G>C + c.1711-1712dupT (p.D521H + p.Y571LfsX7) Exon 11 Missense	homozygot Exon 2, 3, 4 und Teile von Exon 1 und 5
Position im Gen	Exon 1–19	Exon 10	Exon 17	(p.1780TfsX3) Exon 5	Exon 11	Exon 1-5
Mutationstyp	Verlust von 199,163 kb	Nonsense	Frameshift	Nonsense		Verlust von 21,190 kb
Klinik						
Geistige Behinderung	moderat bis profund	moderat bis profund	moderat bis profund	profund	Entwicklungsverzö- gerung	Entwicklungsverzö- gerung
Hypotonie in der Kindheit	?	?	?	-	+	+
Beginn zu Laufen	verzögert	-	verzögert	verzögert	verzögert	verzögert
Gangart	zweibeinig	zweibeinig	vierbeinig	vierbeinig	zweibeinig	zweibeinig
Stammbetonte Ataxie	+	?	+	+	+	+
Gestörtes Sprechen	+	?	+	+	?	+
Anfälle	±	-	?	±	-	-
Schielen	±	+	?	+	-	-
Neuroimaging						
Fehlender inferiorer Vermis	+	?	+	+	+	+
Kleinhirnhypoplasie	+	?	+	+	+	+
Gyrussimplifikation	+	?	+	+	+	+

Tabelle 5 Fortsetzung

	(ALI et al., 2012)	(SCHLOTAWA et al., 2013)	(SONMEZ et al., 2013)	(AZMANOV et al., 2013)	(MICALIZZI et al., 2016)
Allgemeines					
Patientenzahl	5 (zwei Familien)	1	3 (zwei Familien)	3	1
Ethnie	Omaner	Deutsche	Türken	Italiener	Italiener
Blutsverwandtschaft	+	+	+	+	-
VLDLR-Mutation	homozygot c.2117G>T (p.C706F)	homozygot c.820C>T und c.820 + 1G>C (p.P274SfsX2)	homozygot c.C835T (p.R279X)	homozygot c.1459G>T; (p.Asp487Tyr)	homozygot c.1256G>A; p.(C419Y)
Position im Gen	Exon 15	Exon 5 und Intron 5	Exon 6	Exon 10	
Mutationstyp	Missense	Splice-Stelle	Frameshift	Missense	Missense
Klinik					
Geistige Behinderung	moderat	moderat	moderat	moderat bis profund	moderat
Hypotonie in der Kindheit	+	+	?	+	+
Beginn zu Laufen	verzögert	verzögert	verzögert	verzögert	verzögert
Gangart	zweibeinig	zweibeinig	zweibeinig	zweibeinig	zweibeinig
Stammbetonte Ataxie	+	+	+	+	+
Gestörtes Sprechen	kein Sprechen	+	+	+	-
Anfälle	-	+	-	-	-
Schielen	±	-	+	-	-
Neuroimaging					
Fehlender inferiorer Vermis	+	+	+	+	+
Kleinhirnhypoplasie	+	+	+	+	+
Gyrussimplifikation	+	+	+	+	+

5.3. VLDL-Rezeptordefekt beim Hund

Der einzige VLDL-Rezeptordefekt beim Hund wurde bisher beim Eurasier identifiziert (GERBER et al., 2015). Vergleichbar zum Menschen zeigten diese Tiere eine nicht progressive Ataxie und im MRT eine Kleinhirnhypoplasie. Eine genomweite Assoziationsstudie bei neun erkrankten Tieren und elf Kontrollen erbrachte die beste Assoziation mit Markern auf Chromosom 1. Alle der erkrankten Tiere waren homozygot für einen gemeinsamen Haplotyp in dieser Region, der ein kritisches Intervall von 3,35 Mb darstellte. Die Sequenzierung eines der betroffenen Eurasier, die mit dem Boxers-Referenzgenom und 47 Kontrollgenomen von anderen Hunderassen verglichen wurde, zeigte vier verschiedene Varianten im kritischen Intervall des betroffenen Eurasiers. Die Genotypisierung dieser Varianten in weiteren Hunden ergab eine perfekte Assoziation für nur eine dieser Varianten. Diese stellte sich als eine Punktmutation im VLDLR-Rezeptor heraus. Diese Variante (VLDLR:c.1713delC) bedingt einen Frameshift und ein frühzeitiges Stopcodon (p.W572Gfs*10). Die Zusammenschau der genetischen Daten mit dem Wissen über die Funktion des VLDLR-Gens bei anderen Spezies lässt die Autoren zu dem Schluss kommen, dass VLDLR:c.1713delC die Dandy-Walker-ähnliche Missbildung beim Eurasier hervorruft. Eine systematische Testung ergab eine geschätzte Prävalenz von 11,59% (CI95% 8,44%-14,74%) in der Eurasier-Population. Hierfür wurden Blutproben von 397 Tieren genetisch getestet. Es fanden sich 46 heterozygote Träger des Gendefekts (FISCHER et al., 2016).

III. PUBLIKATION

Das folgende Manuskript “Caudal fossa ratio in normal dogs and Eurasier dogs with VLDLR-associated genetic cerebellar hypoplasia” wurde am 20. Dezember 2017 vom „Frontiers in Veterinary Science“ zur Veröffentlichung angenommen und am 22 Januar 2018 veröffentlicht.

The following manuscript entitled “Caudal fossa ratio in normal dogs and Eurasier dogs with VLDLR-associated genetic cerebellar hypoplasia” has been accepted for publication in „Frontiers in Veterinary Science“ on December 20th, 2017 and published on January 22nd, 2018.

Received September 1, 2017; accepted December 20th, 2017; published January 22nd, 2018.

Copyright © 2018 Lauda, Bruehschwein, Ficek, Schmidt, Klima, Meyer-Lindenberg and Fischer. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Caudal Fossa Ratio in Normal Dogs and Eurasier Dogs with VLDLR-Associated Genetic Cerebellar Hypoplasia

Alexander Lauda¹, Andreas Bruehschwein², Joanna Ficek³, Martin J. Schmidt⁴, André Klima³, Andrea Meyer-Lindenberg² and Andrea Fischer^{1*}

¹ Centre for Clinical Veterinary Medicine, Clinic of Small Animal Medicine, LMU Munich, Munich, Germany, ² Centre for Clinical Veterinary Medicine, Clinic of Small Animal Surgery and Reproduction, LMU Munich, Munich, Germany, ³ Statistical Consulting Unit StaBLab, Department of Statistics, LMU Munich, Munich, Germany, ⁴ Department of Veterinary Clinical Science, Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Andrea Tipold,
University of Veterinary Medicine
Hannover, Germany

Reviewed by:

Clare Rusbridge,
University of Surrey, United Kingdom
Gualtiero Gandini,
Università di Bologna, Italy

*Correspondence:

Andrea Fischer
andrea.fischer@lmu.de,
andrea.fischer@med.vetmed.uni-muenchen.de

Specialty section:

This article was submitted to
Veterinary Neurology and
Neurosurgery,
a section of the journal
Frontiers in Veterinary Science

Received: 01 September 2017

Accepted: 20 December 2017

Published: 22 January 2018

Citation:

Lauda A, Bruehschwein A, Ficek J, Schmidt MJ, Klima A, Meyer-Lindenberg A and Fischer A (2018) Caudal Fossa Ratio in Normal Dogs and Eurasier Dogs with VLDLR-Associated Genetic Cerebellar Hypoplasia. *Front. Vet. Sci.* 4:241. doi: 10.3389/fvets.2017.00241

Cerebellar and hindbrain malformations, such as cerebellar hypoplasia (CH), vermian hypoplasia, and Dandy-Walker malformation, occur in dogs as well as in humans. Neuroimaging is essential for a precise description of these malformations and defining translational animal models. Neuroimaging is increasingly performed in puppies, but there is a lack of data on developmental changes in the caudal fossa, which can impair assessment of caudal fossa size in this age group. The purpose of this study was to validate caudal fossa ratio (CFR) in dogs and to explore CFR in Eurasier dogs with genetic CH. CFR was calculated from midsagittal brain images of 130 dogs as caudal fossa area/total cranial cavity area. In addition, the volume of the caudal fossa was measured in 64 randomly selected dogs from this group. Repeated measurements were used to investigate inter- and intra-rater variability and influence of imaging modality. Furthermore, the influence of age, weight, and breed was explored. The CFR was a reliable parameter with negligible influence from the examiners, imaging modality, and weight of the dog. The midsagittal area of the caudal fossa and the volume of the caudal fossa correlated closely with each other. In this study, we observed a smaller CFR in puppies. The CFR in adult dogs lies within 0.255 and 0.330, while CFR is smaller in puppies up to 4 months of age. Besides age, there was also an effect of breed, which should be explored in larger data sets. Measurements of CFR in Eurasier dogs with genetic CH caused by a mutation in the very-low-density-lipoprotein-receptor gene revealed the presence of two variants, one with an enlarged caudal fossa and one with a normal to small caudal fossa. This observation indicates that there is phenotypic heterogeneity and interaction between the developing cerebellum and the surrounding mesenchyme in this animal model.

Keywords: VLDLR, genetic, Dandy-Walker malformation, cerebellar hypoplasia, posterior fossa, animal model, neuroimaging

INTRODUCTION

Animal models of human disease provide insights into pathophysiology at a molecular level, and gene discovery in dogs has become an important resource. In human medicine, neuroimaging techniques have helped to improve the definitions of hindbrain and cerebellar malformations. The classification of midbrain, cerebellar, and hindbrain malformations has evolved from several image-based

classification systems to a classification system that is based on embryonic development (1–4). This system was produced by modern neuroimaging techniques as well as increased understanding of correlations between gene mutations and certain brain imaging phenotypes. The recognition of phenotypic heterogeneity of certain gene mutations and the fact that different gene mutations may result in nearly identical neuroimaging findings has further contributed to the understanding of these mutations (4, 5). Many of these data are derived from animal studies (2).

Genetic cerebellar hypoplasia (CH) in Eurasier dogs represents the first genetically defined CH that has been described in dogs. It is caused by a fully penetrant recessive mutation in the very-low-density-lipoprotein-receptor gene (*VLDLR*) (6, 7). Genetic testing for breeders is now available (6, 7). The *VLDLR* is part of the Reelin signaling pathway and influences cell migration and positioning during embryonic development, especially in the cerebellum (8–10). The neuroanatomic changes are absence of the caudal aspects of the cerebellar vermis and the cerebellar hemispheres in association with large retrocerebellar fluid accumulations (11, 12). Initial observations suggested an abnormal configuration of the caudal (cranial) fossa and an enlarged caudal fossa as an additional imaging feature in some puppies with *VLDLR*-associated CH resembling a Dandy–Walker like malformation [Figure 1; reported in Table 3 of Ref. (7)]. The evaluation was problematic, however, because of the lack of reference data in the literature related to caudal fossa size in puppies and the different imaging modalities used.

Therefore, the aim of this study was to validate the use of the caudal fossa ratio (CFR) from area measurements of midsagittal brain images to assess caudal fossa size in dogs of various age groups, body weights, and breeds. Specifically, we aimed to explore the application of CFR to puppies with and without *VLDLR*-associated CH to define the animal model in more detail.

MATERIALS AND METHODS

Caudal fossa ratio was calculated from midsagittal brain images of 130 dogs. Study design was retrospective and observational. The data of the dogs in this study were used with the consent of their owners and the breed club. The study was approved by the institutional research review board (#09-06-2014).

Control Dogs ($n = 111$)

Magnetic resonance images from 111 control dogs (83 dogs > 6 months of age, 28 dogs ≤ 6 months of age) were derived from the MRI database of two institutions (Clinic of Small Animal Surgery and Reproduction, LMU Munich; Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Giessen). Inclusion criteria were unremarkable MR images without any evidence for intracranial or skull disease. All dogs presented for neurological signs. The most common diagnosis was idiopathic epilepsy and geriatric vestibular syndrome. The adult dogs included 10 Australian Shepherds, 10 Border Collies, 13 Golden Retrievers, 14 Labrador Retrievers (large mesaticephalic breeds), 7 Boxers, 10 French Bulldogs, 7 Pugs (small and large brachycephalic breeds), and 12 Eurasier dogs without CH (Table 1). The breed and age of the puppies is outlined in Table S1 in Supplementary Material. The number of male and female dogs in each group is outlined in Table S2 in Supplementary Material. MRIs of the head were performed using a 1.5 T scanner (Magnetom Symphony Syngo MR, Siemens AG, Erlangen, Germany) or a 1.0 T scanner (Gyrosan Intera, Philips, Hamburg, Germany).

Comparison between MRI and CT ($n = 8$)

Eight additional dogs of various breed and age were included. Both imaging modalities, MRI and CT, were available from these dogs. These dogs suffered from various intracranial diseases. MRIs were performed using a 1.5 T scanner (Magnetom Symphony Syngo MR, Siemens AG, Erlangen, Germany). CT scans of the head were obtained using a multislice CT (Somatom Definition AS, Siemens AG, Erlangen, Germany).

Eurasier Dogs with CH ($n = 11$)

Eleven pure-breed Eurasier dogs with genetic *VLDLR*-associated CH (8 MRI, 3 CT) were included. The affected Eurasier dogs were between 2 and 7 months of age (median 2 months). One dog was an adult at the time of imaging (56 months).

Morphometric Studies

MRI measurements were conducted on T2-weighted midsagittal brain images. CT measurements were conducted on midsagittal brain images with soft tissue (window width, 300; window level,

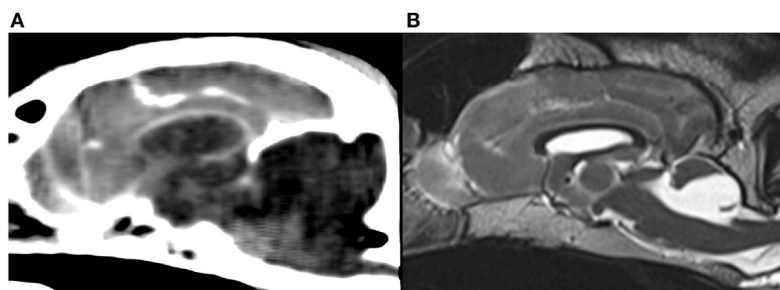
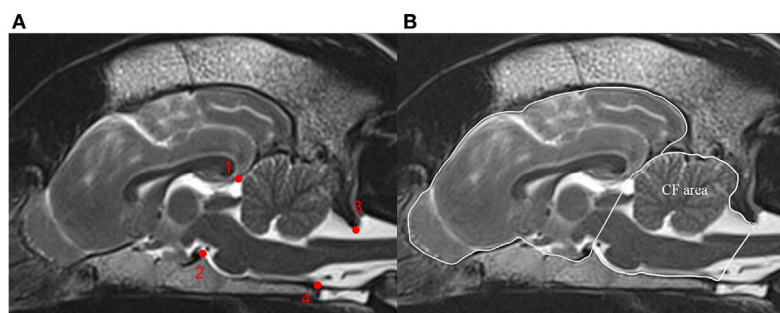


FIGURE 1 | Midsagittal brain images of Eurasier dogs with *VLDLR*-associated cerebellar hypoplasia. **(A)** CT, soft tissue window, large fluid accumulations within caudal fossa and subjectively enlarged caudal fossa, **(B)** T2-weighted MRI, retrocerebellar fluid accumulations with a cyst-like appearance and subjectively normal to small caudal fossa. Panel **(B)** was originally published under (7). Reuse is permitted by the Creative Commons Attribution CC BY license.

TABLE 1 | Caudal fossa ratio (CFR) of Eurasier dogs with *VLDLR*-associated cerebellar hypoplasia and control dogs.

Group		Age (months)		CFR		
		Median	Range	Median	Range	Mean \pm SD
Eurasier (variant 1)	$n = 3$	2	2–3	0.354	0.344–0.441	0.379 ± 0.044
Eurasier (variant 2)	$n = 8$	2	2–56	0.232	0.191–0.292	0.249 ± 0.050
Control dogs > 6 months of age						
Eurasier (unaffected)	$n = 12$	52.5	13–178	0.315	0.265–0.330	0.304 ± 0.021
Mesaticephalic						
Australian Shepherd	$n = 10$	52	20–130	0.299	0.285–0.320	0.299 ± 0.011
Border Collie	$n = 10$	44.5	13–87	0.286	0.258–0.303	0.286 ± 0.012
Golden Retriever	$n = 13$	111	45–163	0.287	0.277–0.319	0.291 ± 0.012
Labrador Retriever	$n = 14$	82.5	8–176	0.299	0.274–0.324	0.299 ± 0.013
Total	$n = 47$	71	8–176	0.291	0.258–0.324	0.294 ± 0.013
Brachycephalic						
Boxer	$n = 7$	93	9–119	0.273	0.261–0.283	0.275 ± 0.010
French Bulldog	$n = 10$	48	7–74	0.308	0.284–0.315	0.304 ± 0.010
Pug	$n = 7$	30	7–107	0.285	0.255–0.304	0.282 ± 0.018
Total	$n = 24$	55.5	7–119	0.291	0.255–0.315	0.289 ± 0.018
Control dogs ≤ 6 months of age						
Different breeds (<4 months)	$n = 20$	3	1–4	0.256	0.226–0.296	0.256 ± 0.018
Different breeds (4 < 6 months)	$n = 8$	6	5–6	0.287	0.256–0.304	0.279 ± 0.016

**FIGURE 2** | Calculation of the caudal fossa ratio (CFR) on midsagittal brain images. The figure shows midsagittal T2-weighted magnetic resonance images of the brain of a control dog. **(A)** Bony structures used to identify the boundary of the caudal fossa. (1) Most rostral aspect of the tentorium cerebellum, (2) dorsum sellae, (3) caudodorsal margin of the foramen magnum, and (4) ventral margin of the foramen magnum. **(B)** Measurements on midsagittal T2-weighted MRI figure displays outline of the caudal fossa (CF area) and total cranial cavity (peripheral boundary line) for area measurements. CFR is calculated as CF area/total cranial cavity area.

+30) and bone reconstruction algorithm (window width, 2,500; window level, +500). Five image series needed to be readjusted to obtain measurements in midsagittal planes. Measurements of the midsagittal areas of the cranial cavity case and of the caudal fossa (cm^2) were based on manual delineation of the inner surface of the skull and calculations with conventional imaging software (Osirix[®]; v.5.6 Pixmeo Sarl). The cranial and caudal extensions of the caudal fossa were straight lines connecting the most rostral aspect of tentorium cerebellum to the dorsum sellae as well as the caudodorsal margin of the foramen magnum to the ventral margin of the foramen magnum (**Figure 2A**) (13). All measurements were performed twice and the mean was used for all calculations. The CFR reflected the relative size of the caudal fossa cross-sectional area and was calculated as the caudal fossa area/total cranial cavity area for all images (**Figure 2B**).

Furthermore, we made volumetric measurements of the caudal fossa from 64 randomly selected dogs from the control group with a second imaging software (3D Slicer[®]; v.4.4.0). The caudal fossa was defined as the space bound by the dorsal surface of the basioccipital bone, the dorsum sellae, the foramen magnum, and the apical part of the petrous part of the temporal and the basioccipital bones (14). The caudal fossa was manually delineated on each midsagittal and parasagittal T2-weighted MR image, and the caudal fossa volume was calculated by the software.

Reliability

MRI scans of eight dogs from the control group were selected in a randomized manner for assessment of intra- and inter-rater reliability of CFR. Investigators were blinded to breed, age, and the results of previous measurements. Intra-rater variability was done by repeated measurements by the first author of the

study (AL). In five dogs, CFR was measured once a day on five consecutive days (Monday to Friday) for 4 weeks; in three dogs CFR was measured once a week (Monday) for 6 weeks. Intra-rater variability was assessed by visual inspection of repeated measurements. Furthermore, the coefficient of variation was calculated to measure the dispersion of the measurements. For assessment of inter-rater variability, the same eight studies were evaluated by the first author of the study (AL) and then by a board-certified radiologist (AB) following instructions for an example case. Inter-rater variability was evaluated in linear regression. The association between caudal fossa area and caudal fossa volume was assessed in 64 dogs of the control group with linear regression analysis.

Statistical Analysis

Exploratory analysis was conducted to investigate the influence of age, weight, and breed on CFR. Based on the study of Ref. (15), we decided to compare four age groups: 1–4 months, 5–6 months, 7–12 months, and >1 year (15). A one-way ANOVA was performed to assess the overall effect of age in control dogs, preceded by the Shapiro–Wilk test for normality. The null-hypothesis could

not be rejected in any of the analyzed groups. In the performed tests, the level $\alpha = 0.05$ was used to determine significance. The effect of weight was evaluated in linear regression. The difference between imaging modalities was examined in exploratory analysis and assessed in linear regression with the CT measurement ratio as the dependent variable and the MRI measurement ratio as the independent variable. In all the regression analysis in this paper, a simple regression model: $y_i = \beta_0 + \beta_1 \times x_i + \varepsilon_i$ was used, where β_0 stands for intercept and ε for the random error component. The regression coefficient β_1 represents the effect of the independent variable x on the dependent variable y . Moreover, the square root with the sign of β_1 of the R -squared is the linear correlation coefficient between x and y . In all tests, the level $\alpha = 0.05$ was used to determine significance. All the statistical analyses were performed in R software version 3.3.1.

RESULTS

Reliability

Data confirm the reliability of CFR as a robust parameter for assessment of caudal fossa size. The mean intra-rater coefficient of

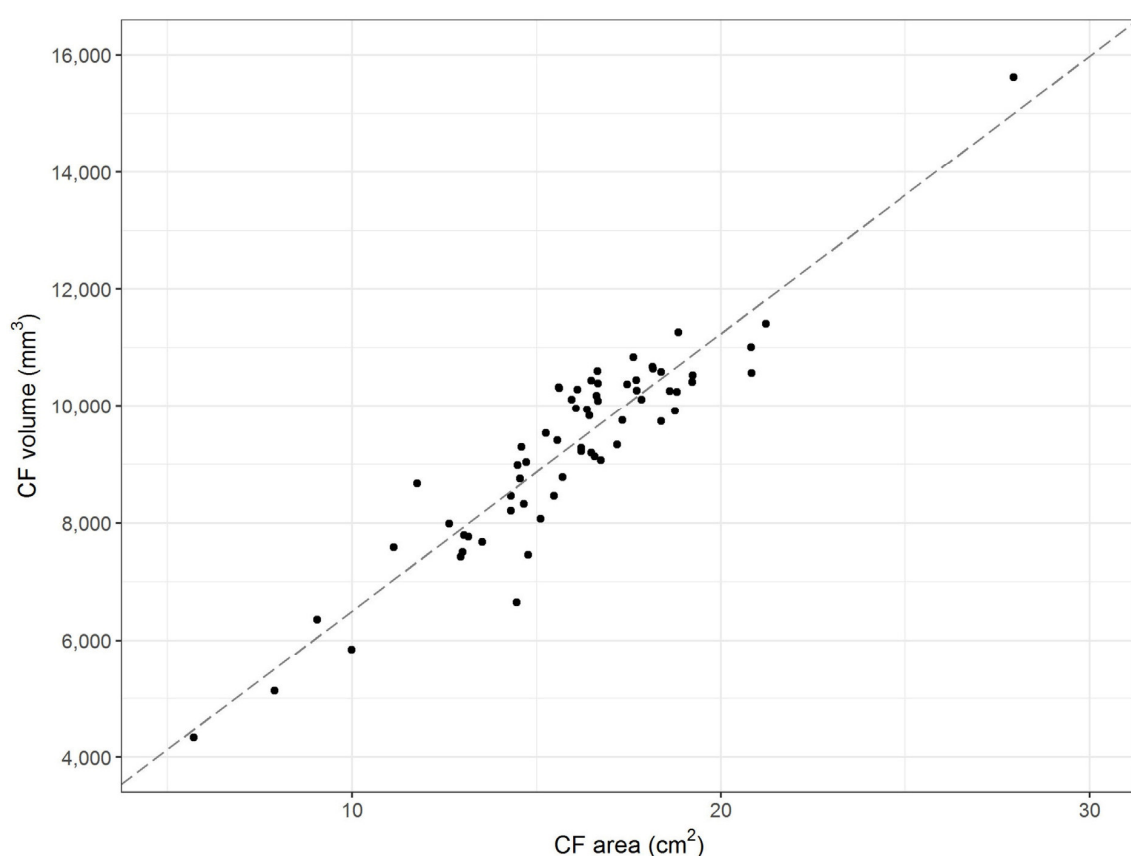


FIGURE 3 | Midsagittal area and volume of the caudal fossa. The figure displays the midsagittal area of the caudal fossa (cm²; Osirix®) of 64 control dogs on the x-axis and the corresponding calculations of the volume of the caudal fossa (mm³; 3D Slicer®) on the y-axis. Each dot represents the measurements of one individual dog. The line represents the regression line and shows linear correlation between midsagittal area and volume (correlation coefficient 0.93; R -squared 0.86).

variation equals 0.0066. Visual inspection of the repeated measurements suggests no presence of learning effects. The regression performed to assess the inter-rater reliability implies that there was a minor effect of researcher performing measurements on the CFR. The correlation coefficient equals 0.95 (R -squared 0.91) and the regression coefficient (β_1) is 0.91. Visual and statistical comparisons between area and volume measurements proved positive linear correlation between the midsagittal area and volume of the caudal fossa in dogs. The correlation coefficient equals 0.93 (R -squared 0.86) (Figure 3).

Influence of Age

Caudal fossa ratio was assessed in 111 control dogs of various ages. CFR was compared between four age groups: ≤ 4 months ($n = 20$), 5–6 months ($n = 8$), 7–12 months ($n = 7$), and > 1 year ($n = 76$). All groups contained dogs with various skull morphologies. Age had a significant influence on CFR ($p < 0.001$; Table S3 in Supplementary Material). We observed a smaller CFR that was indicative of a relatively smaller size of the caudal fossa in cross-sectional images in puppies up to 4 months of age compared to

adult dogs with completed skeletal growth (Figure 4; Table 1). CFR stabilized at 4 months of age and did not change after that point.

Influence of Breed and Weight

The influence of breed on CFR was assessed in 83 control dogs ≥ 6 months of age of eight different breeds. CFR ranged from 0.255 to 0.330 (0.293 ± 0.015). There were visible differences in CFR between breeds, especially between the brachycephalic breeds (Figure 5). However, the effect of breed on CFR was not substantial compared to the effect of age. The linear regression estimator was close to 0 ($\beta_1 < 0.001$) and therefore the effect of weight was negligible (Figure 6).

Imaging Modality

The differences in CFR between MRI and CT images (soft tissue window and bone window) were evaluated in eight dogs and were negligible. There was only a minor influence of the imaging modality on CFR (Figure 7). Measurements of the midsagittal area of the caudal fossa and the whole cranial area were smaller

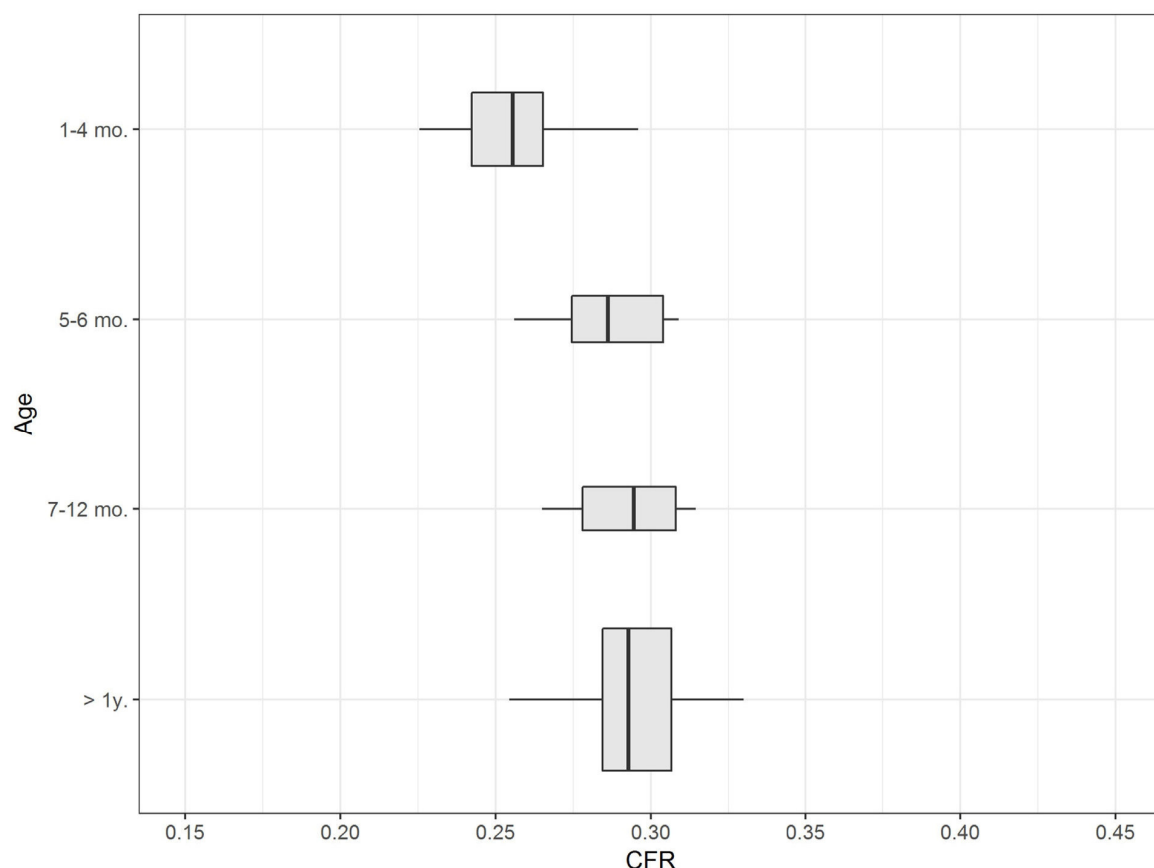
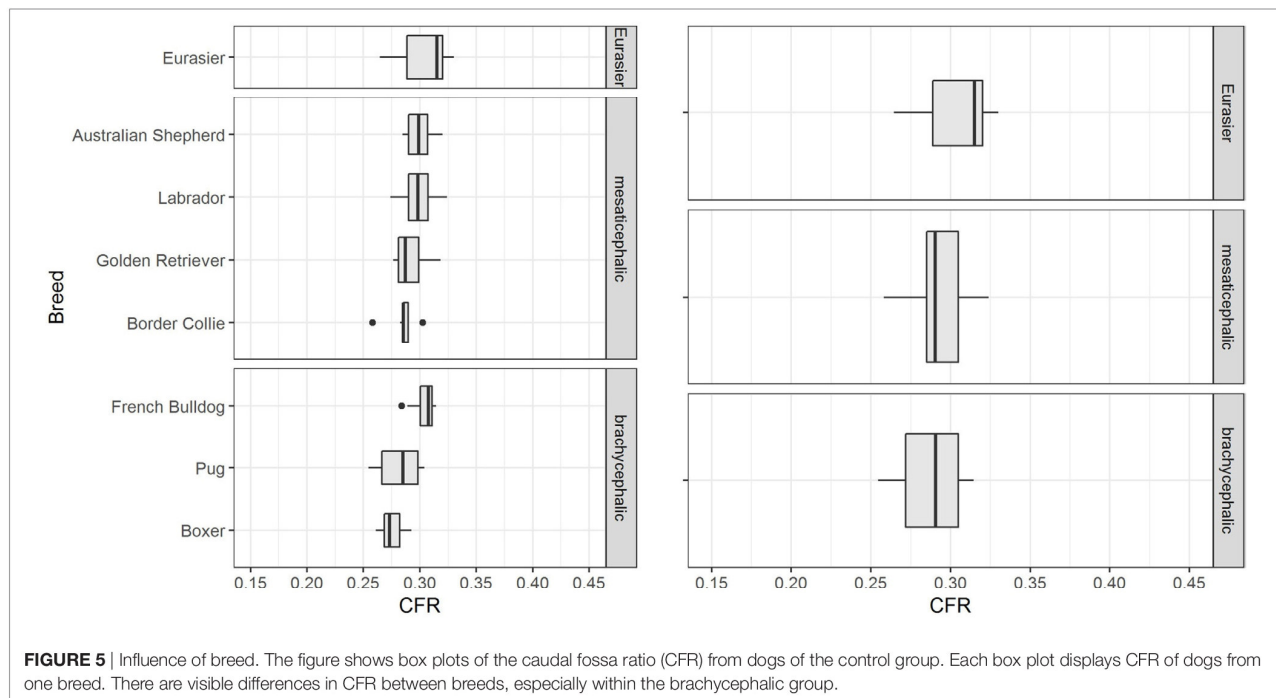


FIGURE 4 | Influence of age. The figure shows box plots of the caudal fossa ratio (CFR) of dogs from the control group. Each box plot displays CFR from dogs from one age group: ≤ 4 months, 5–6 months, 7–12 months, and > 1 year. The width of the box plots corresponds to the number of dogs in each age group. Dogs ≤ 4 months of age show a relatively smaller CFR compared to older dogs.



in CT than MRI, but this effect was no longer visible in the ratio. For the MRI ratio to CT ratio (soft tissue window) the correlation coefficient equals 0.95 (R -squared 0.90). The regression coefficient was 0.93 and thus, for one unit increase in MRI ratio, the CT ratio increases by 0.93 units. For the MRI ratio to CT ratio (bone window) the correlation coefficient equals 0.97 (R -squared 0.93 and regression coefficient 1.06). For the CT ratio (bone window) to CT ratio (soft tissue window) the correlation coefficient equals 0.93 (R -squared 0.86 and regression coefficient is 0.83).

Eurasier Dogs with *VLDLR*-Associated CH

Data confirmed a wide variation in caudal fossa size in Eurasier dogs with *VLDLR*-associated CH. Assessments were based on measurements of CFR in Eurasier dog puppies with CH and comparisons made to puppies of other breeds, adult unaffected Eurasier dogs and adult dogs of other breeds (Figure 8). CFR was high and above the range observed in the control dogs, which indicated the presence of an enlarged caudal fossa in three dogs with genetic CH (variant 1). In the other dogs, CFR was at the lower limit or below the range observed in control dogs (variant 2) (Table 1). These results were further supported by a descriptive analysis (Figure S1 in Supplementary Material).

DISCUSSION

The caudal cranial fossa henceforth in this manuscript referred to as caudal fossa for ease of reading, which is called the posterior

fossa in humans, is the inner surface of the skull that surrounds the brainstem and cerebellum. Its rostral and caudal borders are the tentorium cerebelli and the foramen magnum (13, 14). A variety of brainstem and cerebellar malformations are associated with disturbed growth of the cranium (2, 3). Consequently, assessment of caudal fossa size should be part of the description and definition of animal models of brain malformations. A precise description of congenital malformations enhances comparisons with analogous diseases in humans.

Our findings establish CFR as a reliable parameter for assessment of the relative size of the caudal fossa. The measurements demonstrate excellent agreement within and between raters (intra-, inter-rater agreement). There is only a minor influence of imaging modality on the ratio and results are in the same range as reported from other authors (13, 16).

An important finding is the lack of impact of weight on CFR (Figure 6). This finding supports the use of CFR as a parameter that is independent of the size of the dog and can be applied to large dog breeds as well as small dog breeds and over a wide range of weights. Dog breeds also differ according to skull morphology. A review of groups of dogs from different breeds indicated an influence of breed on CFR that should be addressed in future studies. While we failed to find overall influence of a brachycephalic or a mesaticephalic skull, there were visible differences in CFR between small and large brachycephalic breeds.

We postulate that area measurements are precise parameters and reflect the basic configuration and the size of the caudal fossa in relation to the whole skull. It has been stated that three-dimensional assessments (volume measurements) are more

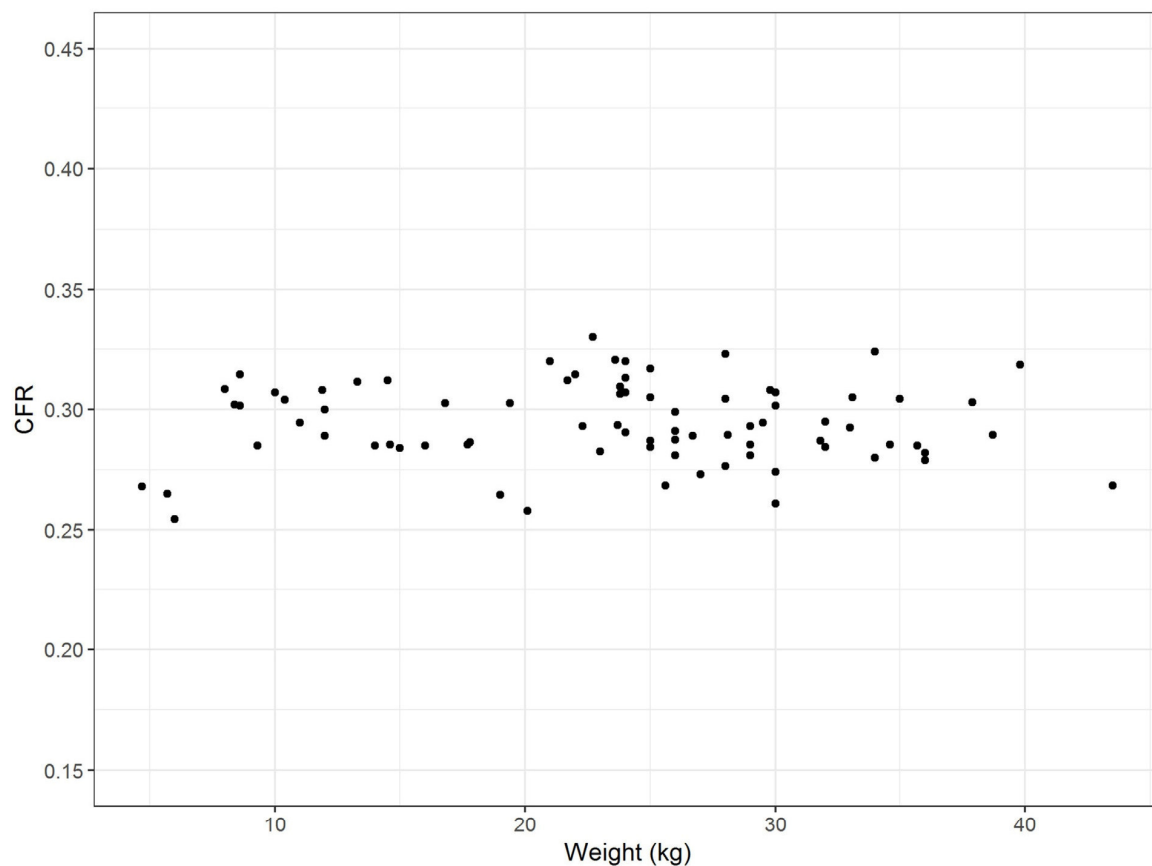


FIGURE 6 | Influence of weight. The figure displays the weight (kilograms) of the dogs on the x-axis and the corresponding caudal fossa ratio (CFR) on the y-axis. Each dot represents the measurements of one individual dog from the control group. There is no association between weight and CFR.

accurate for assessment of caudal fossa size than midsagittal area measurements in dogs (17). However, this statement occurred in the context of an investigation of pathomechanisms in Chiari malformation/syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels in which assessment of overcrowding requires precise measurements of the proportions of brain parenchyma and CSF space. Our investigations in 64 dogs with various skull conformations showed a close correlation between midsagittal caudal fossa area and caudal fossa volume. This result confirms the validity of CFR and provides further support for the use of CFR for the characterization of animal models. It should be noted, however, that previous studies in humans showed variable results and either weak (18) or no (17) correlation between area and volume measurements. Others have successfully applied a brainstem/cerebellar ratio for diagnosis of cerebellar atrophy and cerebellar degeneration in dogs (19). They also showed close correlation between area and volume measurements. Both brainstem/cerebellar ratio and CFR may be used for phenotyping cerebellar and hindbrain malformations in dogs.

Our data show that puppies up to 4 months (19 weeks) of age have a smaller CFR than adult dogs (Figure 4). This observation

has not appeared in the literature to date. Some investigators excluded dogs younger than 12 months of age from measurements based on their assumption of an influence of incomplete skull growth (20, 21). Other researchers considered dogs younger than 12 months of age for their measurements (13, 22) or dogs as young as 4 months of age and assumed that there was no influence of skull growth on their results (23). Early diagnosis of brain malformations is advantageous to breeders and clients. Furthermore, neuroimaging of affected dogs and their littermates may be necessary for confirmation and precise definition of the phenotype for genetic investigations (7). A smaller CFR in puppies up to 4 months of age reflects discordant growth of the skull in puppies in which the growth of the caudal fossa is smaller. Disproportionate growth started at 50 days in German Shepherd puppies. Excessive growth of the caudodorsal cranium with development of the external sagittal crest and occipital protuberance occurred from days 70 to 107 (15).

We used CFR to validate caudal fossa size in an animal model of a genetic CH. A variant in the very-low density lipoprotein receptor gene (VLDLR:c.1713delC) is the cause of inherited CH in the Eurasier dog breed. Inheritance is recessive and genetic

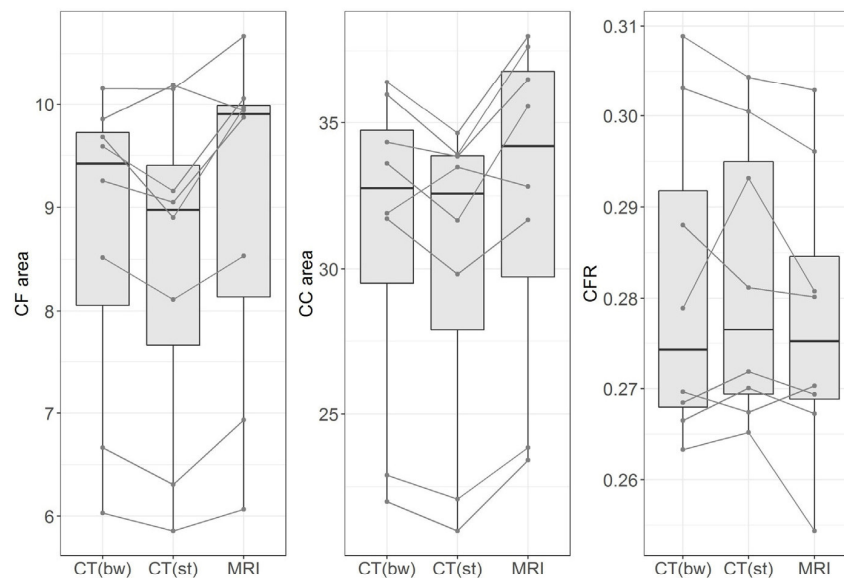


FIGURE 7 | Influence of imaging method. The figure shows box plots of measurements of midsagittal caudal fossa area (CF area, left figure), cranial case area (CC area, middle figure), and caudal fossa ratio (CFR, right figure). Each figure displays the measurements from eight dogs with different imaging methods: CT (bw), computed tomography with bone window algorithm; CT (st), computed tomography with soft tissue window algorithm; MRI, T2-weighted magnetic resonance images. The lines connect the corresponding measurements from each dog. Midsagittal CF areas and CC areas are smaller in CT (bw) and CT (st) than in MRI, but this effect is no longer seen when CFR is compared between the three imaging modalities.

testing is now available for breeders to avoid the disease (6). Clinically, homozygous dogs present with non-progressive ataxia which is first evident when the animals start to walk. *VLDLR* is part of the Reelin signaling pathway and involved in neuronal migration and cerebellar development (8–10). The analogous human disease has been described as disequilibrium syndrome and involves mutations in *VLDLR*. To date, there have been 12 reports from 15 families and 45 involved persons (24–30). Both humans and dogs present non-progressive cerebellar (truncal) ataxia as the main complaint. Neuroanatomic changes are strikingly similar between the two species. Caudal aspects of the cerebellar vermis and the cerebellar hemispheres are absent and replaced by large retrocerebellar fluid accumulations. Our measurements of CFR in Eurasier dogs with *VLDLR*-associated CH and appropriate controls confirm the presence of two variants: variant 1 with a grossly enlarged caudal fossa and variant 2 with a small to normal-sized caudal fossa. This observation has several implications. First, it proves phenotypic variability with regard to the size of the caudal fossa in dogs with *VLDLR*-associated CH. Wide variability in the size of the posterior fossa from normal to large is also seen in humans and mice with *FOXC1*-associated Dandy–Walker and related malformations (5). Furthermore, our observations also support an interaction between the cerebellum and the overlying mesenchyme (meninges, skull) during development. The concept that cerebellar and posterior skull development are closely linked through interactions between the rhombic lip and the overlying mesenchyme (3, 31) arose from observations in *FOXC1* mice

with Dandy–Walker malformations. These mice express *FOXC1* only in the mesenchyme overlying the cerebellum and not in the cerebellum itself (5). Finally, variability in genetic background and interaction between different genes could also contribute to the conformation of the caudal fossa in this dog breed. We observed slightly more variability in caudal fossa size in unaffected Eurasier dogs compared to other dog breeds. Finally, there could be an impact of environmental or vascular factors during development. Limitations of this study are obviously the lack of MRI from breed- and age-matched controls as well as absence of measurements on T1-weighted midsagittal images and that we combined images from a 1.5 and 1.0 T MR. Furthermore, the size of the breed groups was too small to assess the influence of breed and larger cohorts with more breeds representative of their skull type and separating large and small brachycephalic dogs (and other skull types) into different control groups need to be examined. However, CFR in some puppies with *vldlr*-associated CH was even larger than in adult Eurasier dogs and clearly exceeded any of our control dogs.

In summary, our data show that CFR is a reliable parameter with a negligible influence of imaging modality, examiner, and weight of the dog and a minor influence of breed. The CFR in healthy adult dogs lies within 0.255 and 0.330, but CFR is smaller in puppies. Furthermore, the midsagittal area of the caudal fossa is positively correlated with caudal fossa volume. Measurements in Eurasier dog puppies with genetic *VLDLR*-associated CH demonstrated the presence of a variant with an enlarged caudal fossa. This observation further substantiates the application of CFR for

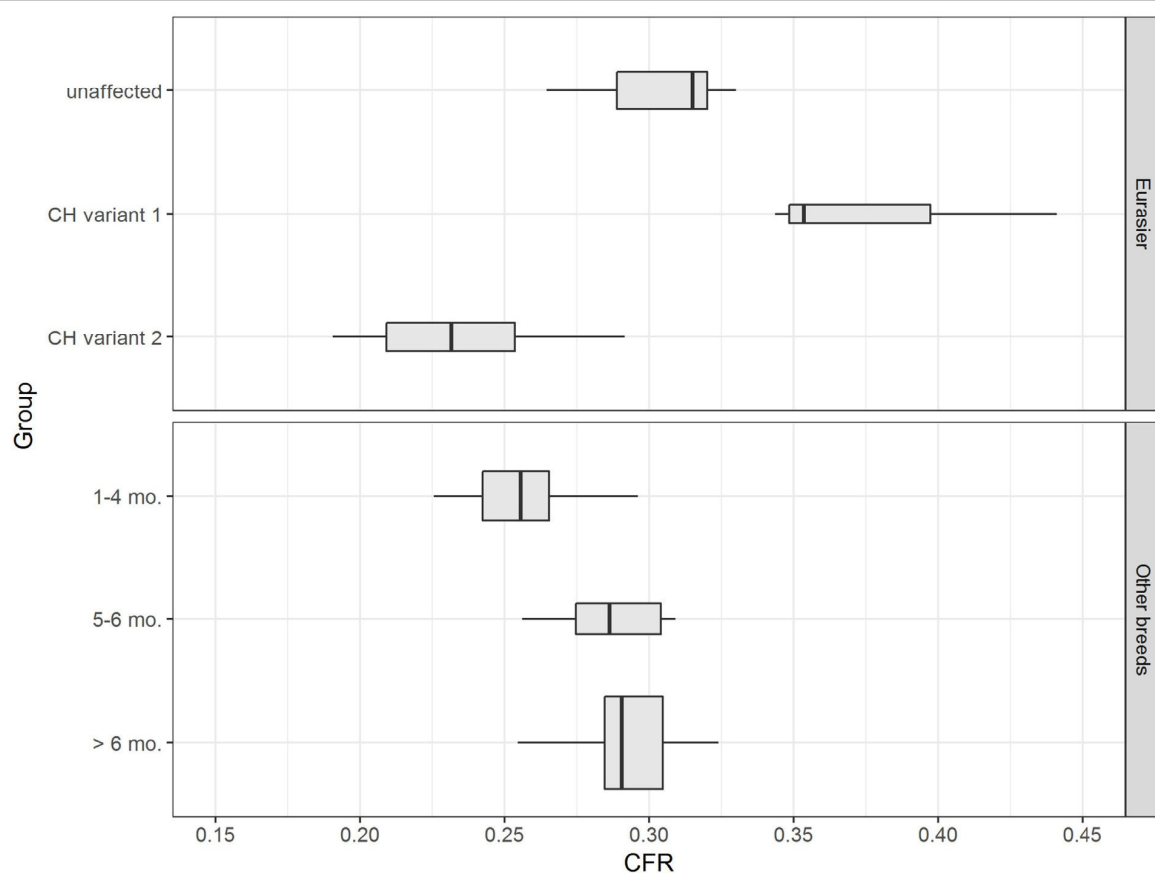


FIGURE 8 | Eurasier dogs with *VLDLR*-associated cerebellar hypoplasia (CH). The upper figure displays boxplots of caudal fossa ratio (CFR) from unaffected Eurasier dogs and Eurasier dogs with CH. The lower figure shows box plots of CFR from control dogs. Measurements of CFR in Eurasier dogs with genetic CH demonstrated the presence of two variants, including variant 1 with an enlarged caudal fossa and variant 2 with a normal-to-smaller caudal fossa.

characterization of translational animal models of cerebellar and hindbrain malformations.

ETHICS STATEMENT

The study was carried out in accordance with the German Animal Protection law. The protocol was approved by the institutional research review board of the Clinic of Small Animal Medicine; #09-06-2014. Dog owners approved use of their dogs' data for scientific purposes by signature in clinical records. Some images from diseased dogs were contributed by the breed club with the consent of the owners for research purposes.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AL, AF, AB, and ALM designed and coordinated the study. AL and AB determined the measurements. JF and AK performed the statistical analysis. MS contributed in acquisition of the data. AL, AF, and JF wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at <http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2017.00241/full#supplementary-material>.

FIGURE S1 | Exploratory data analysis of caudal fossa ratio (CFR) in Eurasier dogs. The plots depict the distribution of CFR in unaffected Eurasier dogs and Eurasier dogs with cerebellar hypoplasia (CH). To achieve better comparability, the CFR was adjusted for age. Measurements of unaffected dogs were centered according to age group. The mean of measurements of unaffected dogs from the corresponding age group was subtracted from the measurements of dogs with CH. The plots suggest multimodal distribution of CFR in both groups and high variability among dogs with CH compared to the unaffected group.

TABLE S1 | Breed and age of control dogs ≤ 6 months.

TABLE S2 | Sex distribution.

TABLE S3 | Influence of age: confidence intervals.

REFERENCES

- Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJR Am J Roentgenol* (1988) 150:179–87. doi:10.2214/ajr.150.1.179
- Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain* (2009) 132:3199–230. doi:10.1093/brain/awp247
- Barkovich AJ. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain. *Front Neuroanat* (2012) 6:7. doi:10.3389/fnana.2012.00007
- Jissendi-Tchofo P, Severino M, Nguema-Edzang B, Toure C, Soto Ares G, Barkovich AJ. Update on neuroimaging phenotypes of mid-hindbrain malformations. *Neuroradiology* (2015) 57:113–38. doi:10.1007/s00234-014-1431-2
- Aldinger KA, Lehmann OJ, Hudgins L, Chizhikov VV, Bassuk AG, Ades LC, et al. FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation. *Nat Genet* (2009) 41:1037–42. doi:10.1038/ng.422
- Gerber M, Fischer A, Jagannathan V, Drogemuller M, Drogemuller C, Schmidt MJ, et al. A deletion in the VLDLR gene in Eurasier dogs with cerebellar hypoplasia resembling a Dandy-Walker-like malformation (DWLM). *PLoS One* (2015) 10:e0108917. doi:10.1371/journal.pone.0108917
- Bernardino F, Rentmeister K, Schmidt MJ, Bruehschwein A, Matiassek K, Matiassek LA, et al. Inferior cerebellar hypoplasia resembling a Dandy-Walker-like malformation in purebred Eurasier dogs with familial non-progressive ataxia: a retrospective and prospective clinical cohort study. *PLoS One* (2015) 10:e0117670. doi:10.1371/journal.pone.0117670
- D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* (1995) 374:719–23. doi:10.1038/374719a0
- Lee GH, D'Arcangelo G. New insights into Reelin-mediated signaling pathways. *Front Cell Neurosci* (2016) 10:122. doi:10.3389/fncel.2016.00122
- Ranaivoson FM, von Daake S, Comoletti D. Structural insights into Reelin function: present and future. *Front Cell Neurosci* (2016) 10:137. doi:10.3389/fncel.2016.00137
- Adamsbaum C, Moutard ML, Andre C, Merzoug V, Ferey S, Quere MP, et al. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatr Radiol* (2005) 35:124–40. doi:10.1007/s00247-004-1316-3
- Guibaud L, Larroque A, Ville D, Sanlaville D, Till M, Gaucherand P, et al. Prenatal diagnosis of 'isolated' Dandy-Walker malformation: imaging findings and prenatal counselling. *Prenat Diagn* (2012) 32:185–93. doi:10.1002/pd.3828
- Carrera I, Dennis R, Mellor DJ, Penderis J, Sullivan M. Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res* (2009) 70:340–5. doi:10.2460/ajvr.70.3.340
- Evans HE, De Lahunta A. *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th ed. Totowa, NJ: WB Saunders (2013). 111 p.
- Onar V, Gunes H. On the variability of skull shape in German shepherd (Alsatian) puppies. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* (2003) 272:460–6. doi:10.1002/ar.a.10052
- Garcia-Real I, Kass PH, Sturges BK, Wisner ER. Morphometric analysis of the cranial cavity and caudal cranial fossa in the dog: a computerized tomographic study. *Vet Radiol Ultrasound* (2004) 45:38–45. doi:10.1111/j.1740-8261.2004.04006.x
- Upchurch JJ, McGonnell IM, Driver CJ, Butler L, Volk HA. Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Rec* (2011) 169:277. doi:10.1136/vr.d4395
- Vega A, Quintana F, Berciano J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J Neurol Sci* (1990) 99:137–45. doi:10.1016/0022-510X(90)90150-L
- Thames RA, Robertson ID, Flegel T, Henke D, O'Brien DP, Coates JR, et al. Development of a morphometric magnetic resonance image parameter suitable for distinguishing between normal dogs and dogs with cerebellar atrophy. *Vet Radiol Ultrasound* (2010) 51:246–53. doi:10.1111/j.1740-8261.2009.01655.x
- Schmidt MJ, Biel M, Klumpp S, Schneider M, Kramer M. Evaluation of the volumes of cranial cavities in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and other brachycephalic dogs as measured via computed tomography. *Am J Vet Res* (2009) 70:508–12. doi:10.2460/ajvr.70.4.508
- Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, Failing K, Kramer M. Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol Ultrasound* (2011) 52:436–40. doi:10.1111/j.1740-8261.2011.01825.x
- Carruthers H, Rusbridge C, Dube MP, Holmes M, Jeffery N. Association between cervical and intracranial dimensions and syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel. *J Small Anim Pract* (2009) 50:394–8. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00768.x
- Cross HR, Cappello R, Rusbridge C. Comparison of cerebral cranium volumes between cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *J Small Anim Pract* (2009) 50:399–405. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00799.x
- Ali BR, Silhavy JL, Gleeson MJ, Gleeson JG, Al-Gazali L. A missense founder mutation in VLDLR is associated with dysequilibrium syndrome without quadrupedal locomotion. *BMC Med Genet* (2012) 13:80. doi:10.1186/1471-2350-13-80
- Schlotawa L, Hotz A, Zeschig C, Hartmann B, Gartner J, Morris-Rosendahl D. Cerebellar ataxia, mental retardation and dysequilibrium syndrome 1 (CAMRQ1) caused by an unusual constellation of VLDLR mutation. *J Neurol* (2013) 260:1678–80. doi:10.1007/s00415-013-6941-z
- Sonmez FM, Gleeson JG, Celep F, Kul S. The very low density lipoprotein receptor-associated pontocerebellar hypoplasia and dysmorphic features in three Turkish patients. *J Child Neurol* (2013) 28:379–83. doi:10.1177/0883073812441065
- Azmanov DN, Chamova T, Tankard R, Gelev V, Bynevelt M, Florez L, et al. Challenges of diagnostic exome sequencing in an inbred founder population. *Mol Genet Genomic Med* (2013) 1:71–6. doi:10.1002/mgg3.7
- Kruer MC, Jepperson TN, Weimer JM, Mroch A, Davis-Keppen L, Crotwell P, et al. Mutations in VLDLR associated with ataxia with secondary vitamin E deficiency. *Mov Disord* (2013) 28:1904–5. doi:10.1002/mds.25573
- Micalizzi A, Moroni I, Ginevrino M, Biagini T, Mazza T, Romani M, et al. Very mild features of dysequilibrium syndrome associated with a novel VLDLR missense mutation. *Neurogenetics* (2016) 17:191–5. doi:10.1007/s10048-016-0488-y
- Valence S, Garel C, Barth M, Toutain A, Paris C, Amsellem D, et al. RELN and VLDLR mutations underlie two distinguishable clinico-radiological phenotypes. *Clin Genet* (2016) 90:545–9. doi:10.1111/cge.12779
- Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol* (2013) 12:381–93. doi:10.1016/S1474-4422(13)70024-3

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Lauda, Bruehschwein, Ficek, Schmidt, Klima, Meyer-Lindenberg and Fischer. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

IV. DISKUSSION

Die hintere Schädelgrube ist die innere Oberfläche des Schädels, die den Hirnstamm und das Kleinhirn umschließt. Rostral wird sie vom Tentorium cerebelli und kaudal vom Foramen magnum begrenzt (CARRERA et al., 2009; EVANS & DE LAHUNTA, 2013). Eine Vielzahl von Stammhirn- und Kleinhirnerkrankungen treten zusammen mit einem gestörten Wachstum des Schädels auf (BARKOVICH et al., 2009; BARKOVICH, 2012). Aus diesem Grund sollte die Bewertung der Größe der hinteren Schädelgrube ein Teil der Beschreibung und Definition von Gehirnanomalien sein.

Die Ergebnisse etablieren die Ratio der hinteren Schädelgrube (CFR) als einen verlässlichen Parameter zur Einschätzung der relativen Größe der hinteren Schädelgrube. Die Messungen zeigen eine hervorragende Übereinstimmung bezüglich der Inter- und Intraraterreliabilität. Es gibt nur einen geringen Einfluss der Bildgebungsverfahren auf die CFR und die Resultate sind im gleichen Bereich wie in früheren Studien beschrieben (GARCIA-REAL et al., 2004; CARRERA et al., 2009).

Eine wichtige Erkenntnis ist das Fehlen eines Einflusses des Gewichts auf die CFR. Dies unterstützt den Einsatz der CFR als einen unabhängigen Parameter bezüglich der Größe des Hundes und somit kann sie sowohl bei großen als auch bei kleinen Hunderassen eingesetzt werden. Ebenso kann sie bei Tieren mit großen Unterschieden im Gewicht angewandt werden. Hunderassen unterscheiden sich zum Teil auch erheblich in ihrer Schädelform. Der Vergleich zwischen Gruppen verschiedener Hunderassen impliziert einen Einfluss der Rasse auf die CFR. Dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Einerseits kann kein genereller Unterschied der CFR zwischen brachyzephalen und mesatizephalen Schädelformen festgestellt werden. Andererseits gibt es erkennbare Unterschiede zwischen unterschiedlichen Rassen mit ähnlicher Schädelform.

Es zeigt sich, dass Flächenmessungen präzise Parameter sind und sowohl den Grundaufbau als auch die Größe der hinteren Schädelgrube in Relation zum gesamten Schädel abbilden. Es wurde postuliert, dass Volumenmessungen beim Hund zur Einschätzung der Größe der hinteren Schädelgrube genauer sind als midsagittale Flächenmessungen (UPCHURCH et al., 2011). Diese Aussage wurde

jedoch im Kontext zur Untersuchung der Pathomechanismen der Chiari-Malformation / Syringomyelie beim CKCS getroffen. In diesen Untersuchungen wird das Overcrowding der hinteren Schädelgrube beurteilt, wofür eine präzise Messung der Proportionen von Gehirnparenchym und CSF-Raum benötigt wird. Die Untersuchungen von 64 Hunden mit unterschiedlichen Schädelformen zeigen eine enge Beziehung zwischen midsagittaler Fläche und Volumen der hinteren Schädelgrube. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagekraft der CFR und unterstützt den zukünftigen Einsatz der CFR in Tiermodellen. Es sollte beachtet werden, dass frühere Studien in der Humanmedizin zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Beziehung zwischen Volumen und Fläche der hinteren Schädelgrube gekommen sind, mit schwacher (VEGA et al., 1990) oder keiner (UPCHURCH et al., 2011) Korrelation. Andere Autoren haben erfolgreich eine Hirnstamm-Kleinhirn-Ratio zur Diagnose von Kleinhirnatrophie und Kleinhirndegeneration beim Hund angewandt und die Ergebnisse dieser Studie zeigten ebenso eine deutliche Korrelation zwischen Flächen- und Volumenmessungen (THAMES et al., 2010). Sowohl Hirnstamm-Kleinhirn-Ratio als auch CFR könnten für die Phänotypisierung von Kleinhirn- und Stammissbildungen beim Hund angewandt werden. Die Anwendung eines relativen Parameters zur Bestimmung von Größen ist für die Tiermedizin unerlässlich, da Patienten mit zum Teil sehr unterschiedlichen Gewicht verglichen werden müssen. Ultraschall und MRT sind die zwei bildgebenden Verfahren, die zur Untersuchung von Feten im Rahmen des pränatalen Screenings in der Humanmedizin eingesetzt werden. Ultraschall ist das primäre bildgebende Verfahren und axiale Ultraschallaufnahmen der hinteren Schädelgrube werden für die routinemäßige Untersuchung von fetalen Anomalien eingesetzt. Das MRT wird bei Fällen ergänzt, die im Ultraschall unklar bleiben (MALINGER et al., 2009; GUIBAUD et al., 2012; ROBINSON & EDERIES, 2016). Für das pränatale Ultraschallscreening sind Messungen von der hinteren Schädelgrube etabliert (MALINGER et al., 2009; GUIBAUD et al., 2012; LEIBOVITZ et al., 2014c; LEIBOVITZ et al., 2014b, 2014a; ROBINSON & EDERIES, 2016).

Es zeigt sich, dass Welpen bis zu einem Alter von vier Monaten (19 Wochen) eine kleinere CFR haben als erwachsene Hunde. Diese Beobachtung wurde in der Literatur bisher noch nicht erwähnt. Manche Untersucher schlossen Hunde, die jünger als zwölf Monate waren, aus, um einen Einfluss eines inkompletten Schädelwachstums auszuschließen (SCHMIDT et al., 2009; SCHMIDT et al., 2011). An-

dere Autoren berücksichtigten Hunde jünger als zwölf Monate (CARRERA et al., 2009; CARRUTHERS et al., 2009) oder jünger als vier Monate (CROSS et al., 2009) für ihre Untersuchungen und vermuteten keinen Einfluss des Knochenwachstums auf ihre Ergebnisse. Eine frühe Diagnose von Gehirnmissbildungen ist für Züchter und Tierbesitzer von Nutzen. Des Weiteren ist das Neuroimaging von erkrankten Hunden und ihren Wurfgeschwistern wichtig für eine präzise Definition des Phänotyps für genetische Untersuchungen (BERNARDINO et al., 2015). Eine kleinere CFR bei Welpen bis zu einem Alter von vier Monaten (19 Wochen) spiegelt ein uneinheitliches Wachstum des Schädels wider, wobei das Wachstum der hinteren Schädelgrube langsamer ist. Das ungleichmäßige Wachstum beginnt beim Deutschen Schäferhund ungefähr mit dem 50. Lebenstag. Ein starkes Wachstum des kaudodorsalen Schädels mit Entwicklung von äußerem sagittalen Kamm und okzipitalem Höcker tritt vom 70.-107. Lebenstag auf (ONAR & GUNES, 2003).

Kleinhirn- und Stammhirnmissbildungen sowie Missbildungen der hinteren Schädelgrube werden beim Hund zunehmend erkannt und detaillierte Beschreibungen der neuroanatomischen Veränderungen stehen mit den modernen bildgebenden Verfahren zur Verfügung. Beim CKCS und Belgischen Zwerggriffon wurde eine Chiari-like-Malformation vermehrt beobachtet und als Anomalie des kraniozervikalen Übergangs beschrieben (RUSBRIDGE & KNOWLER, 2003; KNOWLER et al., 2014). Kleinhirn- und Stammhirnmissbildungen werden in der Humanmedizin ebenfalls häufig beschrieben (BARKOVICH et al., 2009; BARKOVICH, 2012). Die Einteilung dieser Erkrankungen stellt eine Herausforderung dar. Dandy-Walker-Malformation, Megacisterna magna und Blake-Pouch-Zyste sind Beispiele für Missbildungen der hinteren Schädelgrube, die teilweise überlappende Merkmale aufweisen (BARKOVICH et al., 1988; BARKOVICH et al., 1989; BARKOVICH et al., 2009; BARKOVICH, 2012; ABDEL RAZEK & CASTILLO, 2016; WUEST et al., 2017). Es existieren auch Kontroversen in der Diagnose und der korrekten Verwendung des Begriffs Dandy-Walker-Malformation (MALINGER et al., 2009; SPENNATO et al., 2011; WUEST et al., 2017). Die klassische Dandy-Walker-Malformation wird mit einer größeren hinteren Schädelgrube assoziiert (BARKOVICH et al., 2009; BARKOVICH, 2012). Genetische Untersuchungen lassen vermuten, dass ein Kontinuum von Merkmalen der Dandy-Walker-Malformation den Ursprung in einer Mutation haben könn-

ten (ALDINGER et al., 2009).

Die CFR wurde in der vorliegenden Arbeit zur Validierung der Größe der hinteren Schädelgrube in einem Tiermodell einer genetischen Kleinhirnhypoplasie eingesetzt. Eine Variante im *vldlr* (VLDLR:c.1713delC) ist verantwortlich für die erbliche Kleinhirnhypoplasie beim Eurasier. Die Vererbung ist rezessiv und ein Gentest ist für Züchter mittlerweile erhältlich (GERBER et al., 2015). Klinisch zeigen homozygote Hunde eine nicht progressive Ataxie, die erstmals sichtbar wird, wenn die Tiere zu laufen beginnen. VLDLR ist Teil des Reelin-Signalweges und ist an der Entwicklung des Kleinhirns und der Neuronenmigration beteiligt (D'ARCANGELO et al., 1995; LEE & D'ARCANGELO, 2016; RANAIVOSON et al., 2016). Kleinhirnhypoplasien durch einen Defekt im *vldlr* werden beim Menschen auch als Dysequilibrium-Syndrom beschrieben. Aktuell gibt es zwölf Berichte von insgesamt 15 Familien mit 45 betroffenen Personen (ALI et al., 2012; AZMANOV et al., 2013; KRUER et al., 2013; SCHLOTAWA et al., 2013; MICALIZZI et al., 2016; VALENCE et al., 2016). Sowohl Hunde als auch Menschen mit *vldlr*-Mutation zeigen eine nicht progressive Kleinhirnataxie als Hauptsymptom. Die neuroanatomischen Veränderungen sind bei Mensch und Hund gleich. Der kaudale Aspekt der Kleinhirnvermis und die Kleinhirnhemisphären fehlen und es finden sich an dieser Stelle große Liquoransammlungen. Die Messungen der CFR bei Eurasiern mit einer Kleinhirnhypoplasie verursacht durch einen genetischen Defekt im *vldlr* und geeignete Kontrollen bestätigten das Vorliegen von zwei phänotypischen Varianten: Variante 1 mit einer stark vergrößerten hinteren Schädelgrube und Variante 2 mit einer kleinen bis normal großen hinteren Schädelgrube. Diese Beobachtung lässt verschiedene Schlüsse zu. Sie weist auf unterschiedliche phänotypische Ausprägung bezüglich der Größe der hinteren Schädelgrube bei Hunden mit einer *vldlr*-assoziierten Kleinhirnhypoplasie hin. Eine große Variabilität der Größe der hinteren Schädelgrube von normal bis groß wurde ebenfalls bei Menschen und Mäusen mit FOXC1-assoziierten Dandy-Walker-Missbildungen beobachtet (ALDINGER et al., 2009). Des Weiteren unterstützen die Beobachtungen auch eine Interaktion zwischen dem Kleinhirn und dem darüber liegenden Mesenchym (Meningen, Schädel) während der Entwicklung. Das Konzept, dass Kleinhirnentwicklung und Entwicklung des hinteren Schädels eng durch Interaktionen zwischen Rautenlippen und dem darüber liegenden Mesenchym verbunden sind, entstand von Beobachtungen bei FOXC1-

Mäusen mit Dandy-Walker-Missbildung. Diese Mäuse exprimieren FOXC1 nur in dem Mesenchym, das über dem Kleinhirn liegt, und nicht im Kleinhirn selbst (ALDINGER et al., 2009). Schlussendlich könnte die Variabilität im genetischen Hintergrund und die Interaktion zwischen verschiedenen Genen ebenfalls dazu beitragen, die Ausprägung der hinteren Schädelgrube in dieser Hunderasse zu beeinflussen. Es ist eine minimal größere Variabilität der Größe der hinteren Schädelgrube in unbetroffenen Eurasiern im Vergleich zu anderen Hunderassen zu beobachten. Ebenfalls könnte ein Einfluss von Umwelt- und Gefäßfaktoren während der Entwicklung bestehen.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit sind augenscheinlich das Fehlen von MRTs von alters- und rassespezifischen Kontrollen und das Fehlen von Messungen von T1-gewichteten midsagittalen Bildern. Des Weiteren waren die Gruppengrößen zu klein, um einen Einfluss der Rasse auf die CFR genau festzustellen. Es sollten größere Gruppen mit mehr repräsentativen Rassen bezüglich des Schädeltyps und eine Aufteilung in kleine und große brachyzephe Rassen (und andere Schädeltypen) untersucht werden. Insgesamt zeigt sich, dass die CFR ein zuverlässiger Parameter ist. Der Einfluss des Bildgebungsverfahrens, des Untersuchers und des Gewichts der zu untersuchenden Hunde ist vernachlässigbar und auch der Einfluss der Rasse ist nur gering. Die CFR von gesunden erwachsenen Hunden liegt zwischen 0,255 und 0,330. Bei Welpen ist die CFR jedoch niedriger. Des Weiteren korreliert die midsagittale Fläche der hinteren Schädelgrube positiv mit dem Volumen der hinteren Schädelgrube. Messungen bei Eurasier-Welpen mit Kleinhirnhypoplasie verursacht durch einen genetischen Defekt im *vldlr* zeigten das Auftreten einer Variante mit einer vergrößerten hinteren Schädelgrube. Diese Beobachtung zeigt, dass morphometrische Messungen der CFR zur Charakterisierung von translationalen Tiermodellen von Kleinhirn- und Hinterhirnmissbildungen herangezogen werden können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin kommen Missbildungen der hinteren Schädelgrube und des Kleinhirns vor. Die Klassifizierung erfolgte weitestgehend anhand der phänotypischen Ausprägung und hier unter Verwendung von bildgebenden Verfahren. Aufgrund der heutzutage deutlich verbesserten Auflösung in CT und MRT und verbesserter Überwachung in der Narkose werden auch vermehrt Untersuchungen an Hundewelpen durchgeführt. Hier besteht in der Fachliteratur ein Mangel an validen Normwerten, insbesondere in Hinsicht auf die Entwicklung der hinteren Schädelgrube. Bei bisherigen Untersuchungen zur Größe der hinteren Schädelgrube wurde meist ebenfalls kein Vergleich zwischen heranwachsenden und erwachsenen Tieren durchgeführt.

Ziel der Studie war die Validierung eines größenunabhängigen Parameters, der die relative Größe der hinteren Schädelgrube beschreibt (caudal fossa ratio, CFR), und dessen Anwendung zur Charakterisierung einer genetischen Kleinhirnhypoplasie beim Eurasier und zum Vergleich verschiedener Hunderassen, Schädelformen und Altersklassen.

Die Messungen erfolgten an midsagittalen magnetresonanztomographischen und computertomographischen Schnittbildern von 130 Hunden. Dies waren elf Eurasier mit vldlr-assoziierte Kleinhirnhypoplasie und 119 Kontrollhunde, die aus den Datenbanken der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der LMU München und der Chirurgischen Kleintierklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen rekrutiert wurden. Die CFR wurde an midsagittalen Schnittbildern als Quotient aus der Fläche der hinteren Schädelgrube / Fläche des gesamten Schädelinnenraums berechnet. Zusätzlich wurde das Volumen der hinteren Schädelgrube bei 64 zufällig ausgewählten Hunden dieser Gruppe ausgemessen. Die Messungen erfolgten mit Slicer®. Alle Messungen wurden mehrmals vom gleichen und von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt, um die Genauigkeit der Messmethode zu untersuchen.

Die CFR zeigt sich als verlässlicher Parameter zur Bestimmung der Größe der hinteren Schädelgrube. Der Intrarater-Variationskoeffizient betrug 0,0066. Der Interrater-Korrelationskoeffizient betrug 0,95 (r-Quadrat 0,91) und der Regressionskoeffizient (β_1) 0,91. Die Einflüsse von unterschiedlichen Untersuchern, verschiedenen bildgebenden Verfahren und dem Gewicht der Hunde sind vernachlässigbar. Das Volumen und die midsagittale Fläche der hinteren Schädelgrube korrelieren eng miteinander. Es zeigt sich, dass Welpen die jünger als 4 Monate alt waren mit 0,226-0,296 eine kleinere CFR als ausgewachsene Hunde haben. Die CFR bei erwachsenen Hunden liegt zwischen 0,255 und 0,330. Die Untersuchungen der CFR bei Eurasiern mit genetischer Kleinhirnhypoplasie, verursacht durch eine Mutation im *very low density lipoprotein receptor* Gen, zeigen auf, dass es zwei verschiedene phänotypische Varianten dieser Missbildung gibt, eine mit vergrößerter hinterer Schädelgrube und eine mit normaler bis kleiner hinterer Schädelgrube. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass eine phänotypische Heterogenität besteht, die möglicherweise durch eine Interaktion zwischen dem sich entwickelnden Kleinhirn und dem umgebenden Mesenchym bedingt ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit etablieren darüber hinaus die CFR als neuen Parameter zur Charakterisierung von Missbildungen des Kleinhirns und der hinteren Schädelgrube.

VI. SUMMARY

Cerebellar and hindbrain malformations occur in humans as well as in animals. The phenotypic characteristics are used to classify these malformations, and neuroimaging is essential for the classification. Because of improvements in CT and MRI techniques and better narcotic management, neuroimaging is today increasingly performed in puppies, but there is a lack of data on developmental changes in the caudal fossa. In previous studies on the size of the caudal cranial fossa there was mostly no comparison between puppies and adult dogs.

The aim of this study was to validate the ratio of the caudal cranial fossa (CFR), which is independent of the size of the dog and describes the relative size of the caudal fossa, to characterize a genetic cerebellar hypoplasia in the Eurasier dog, and the comparison between breeds, skull shapes and age groups.

CFR was measured on midsagittal brain images of 130 dogs. Eleven Eurasier dogs with *vldlr*-associated cerebellar hypoplasia and 119 control dogs were derived from the MRI database of the Clinic of Small Animal Surgery and Reproduction, LMU Munich, and the Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Giessen. CFR was measured on midsagittal planes and calculated as caudal fossa area / total cranial cavity area. In addition, the volume of the caudal fossa was measured in 64 randomly selected dogs from this group. The measurements were done with Slicer®. Repeated measurements were used to validate the method of measurement.

The CFR was a reliable parameter. The mean intra-rater coefficient of variation equals 0.0066. The inter-rater correlation coefficient equals 0.95 (*R*-squared 0.91) and the regression coefficient (β_1) is 0.91. The influence from the examiners, imaging modality, and weight of the dog was negligible. The midsagittal area of the caudal fossa and the volume of the caudal fossa correlated closely with each other. In this study, we observed a smaller CFR in puppies under four months of age (0.226 to 0.296) in comparison to adult dogs. The CFR in adult dogs lies within 0.255 and 0.330. Measurements of CFR in Eurasier dogs with genetic cerebellar hypoplasia caused by a mutation in the *very-low-density-lipoprotein-receptor*

gene revealed the presence of two variants, one with an enlarged caudal fossa and one with a normal to small caudal fossa. This observation indicates that there is phenotypic heterogeneity and interaction between the developing cerebellum and the surrounding mesenchyme. The results of this study establish the CFR as a new parameter to characterize cerebellar and hindbrain malformations.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abdel-Salam GM, Shehab M, Zaki MS. Isolated Dandy-Walker malformation associated with brain stem dysgenesis in male sibs. *Brain Dev* 2006; 28: 529-33.

Abdel Razek AA, Castillo M. Magnetic Resonance Imaging of Malformations of Midbrain-Hindbrain. *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 14-25.

Adamsbaum C, Moutard ML, Andre C, Merzoug V, Ferey S, Quere MP, Lewin F, Fallet-Bianco C. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 124-40.

Aldinger KA, Lehmann OJ, Hudgins L, Chizhikov VV, Bassuk AG, Ades LC, Krantz ID, Dobyns WB, Millen KJ. FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation. *Nat Genet* 2009; 41: 1037-42.

Alexiou GA, Sfakianos G, Prodromou N. Dandy-Walker malformation: analysis of 19 cases. *J Child Neurol* 2010; 25: 188-91.

Ali BR, Silhavy JL, Gleeson MJ, Gleeson JG, Al-Gazali L. A missense founder mutation in VLDLR is associated with Dysequilibrium Syndrome without quadrupedal locomotion. *BMC Med Genet* 2012; 13: 80.

Alperin N, Loftus JR, Oliu CJ, Bagci AM, Lee SH, Ertl-Wagner B, Green B, Sekula R. Magnetic resonance imaging measures of posterior cranial fossa morphology and cerebrospinal fluid physiology in Chiari malformation type I. *Neurosurgery* 2014; 75: 515-22; discussion 22.

Alperin N, Loftus JR, Oliu CJ, Bagci AM, Lee SH, Ertl-Wagner B, Sekula R, Lichtor T, Green BA. Imaging-Based Features of Headaches in Chiari Malformation Type I. *Neurosurgery* 2015; 77: 96-103.

Arnautovic A, Splavski B, Boop FA, Arnautovic KI. Pediatric and adult Chiari

malformation Type I surgical series 1965-2013: a review of demographics, operative treatment, and outcomes. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15: 161-77.

Arnold J. Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1894; 16: 1-28.

Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY. Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surg Neurol* 2005; 64: 237-41; discussion 41.

Azmanov DN, Chamova T, Tankard R, Gelev V, Bynevelt M, Florez L, Tzoneva D, Zlatareva D, Guergueltcheva V, Bahlo M, Tournev I, Kalaydjieva L. Challenges of diagnostic exome sequencing in an inbred founder population. *Mol Genet Genomic Med* 2013; 1: 71-6.

Badie B, Mendoza D, Batzdorf U. Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery* 1995; 37: 214-8.

Bagci AM, Lee SH, Nagornaya N, Green BA, Alperin N. Automated posterior cranial fossa volumetry by MRI: applications to Chiari malformation type I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1758-63.

Bagley RS, Harrington ML, Tucker RL, Sande RD, Root CR, Kramer RW. Occipital dysplasia and associated cranial spinal cord abnormalities in two dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 1996; 37: 359-62.

Baker JR, Lyon DG. Skull malformation and cerebellar herniation in captive African lions. *Vet Rec* 1977; 100: 154-6.

Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 179-87.

Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 1289-300.

Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain* 2009; 132: 3199-230.

Barkovich AJ. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain. *Front Neuroanat* 2012; 6: 7.

Benda CE. The Dandy-Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen Magendie. *J Neuropathol Exp Neurol* 1954; 13: 14-29.

Bernardino F, Rentmeister K, Schmidt MJ, Bruehschwein A, Matiasek K, Matiasek LA, Lauda A, Schoon HA, Fischer A. Inferior cerebellar hypoplasia resembling a Dandy-Walker-like malformation in purebred Eurasier dogs with familial non-progressive ataxia: a retrospective and prospective clinical cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0117670.

Boddaert N, Klein O, Ferguson N, Sonigo P, Parisot D, Hertz-Pannier L, Baraton J, Emond S, Simon I, Chigot V, Schmit P, Pierre-Kahn A, Brunelle F. Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation. *Neuroradiology* 2003; 45: 320-4.

Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 256-67.

Boycott KM, Flavelle S, Bureau A, Glass HC, Fujiwara TM, Wirrell E, Davey K, Chudley AE, Scott JN, McLeod DR, Parboosingh JS. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 477-83.

Boycott KM, Bonnemann C, Herz J, Neuert S, Beaulieu C, Scott JN, Venkatasubramanian A, Parboosingh JS. Mutations in VLDLR as a cause for autosomal recessive cerebellar ataxia with mental retardation (dysequilibrium syndrome). *J Child Neurol* 2009; 24: 1310-5.

Bragg TW, St George EJ, Wynne-Jones GA, Hockley A, Morton JE. Familial Dandy-Walker syndrome: a case report supporting an autosomal inheritance. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 539-41.

Briner W, Lieske R. Arnold-Chiari-like malformation associated with a valproate model of spina bifida in the rat. *Teratology* 1995; 52: 306-11.

Budras K-D (2000) *Atlas der Anatomie des Hundes*, 6th edn. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover. 110

Calabro F, Arcuri T, Jenkins JR. Blake's pouch cyst: an entity within the Dandy-Walker continuum. *Neuroradiology* 2000; 42: 290-5.

Cameron AH, Hill WC. The Arnold-Chiari malformation in a sacred baboon (*Papio hamadryas*). *J Pathol Bacteriol* 1955; 70: 552-4.

Cameron AH. The Arnold-Chiari and other neuro-anatomical malformations associated with spina bifida. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1957; 73: 195-211.

Carrera I, Dennis R, Mellor DJ, Penderis J, Sullivan M. Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res* 2009; 70: 340-5.

Carruthers H, Rusbridge C, Dube MP, Holmes M, Jeffery N. Association between cervical and intracranial dimensions and syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 394-8.

Castillo M, Quencer RM, Dominguez R. Chiari III malformation: imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 107-13.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, Pease AP, Broadstone R, Osborne JA. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 37-46.

Chandra AM, Papendick RE, Schumacher J, Homer BL, Wollenman P. Cerebellar herniation in captive lions (*Panthera leo*). *J Vet Diagn Invest* 1999; 11: 465-8.

Chern JJ, Gordon AJ, Mortazavi MM, Tubbs RS, Oakes WJ. Pediatric Chiari malformation Type 0: a 12-year institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 1-5.

Chiari H. Ueber Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1891; 17: 1172-5.

Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns, der Pons und der Medulla oblongata in Folge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns. *Denkschr Akad Wissensch Math Naturw Cl* 1896; 3: 71-116.

Cho DY, Leipold HW. Syringomyelia in a thoroughbred foal. *Equine Vet J* 1977a; 9: 195-7.

Cho DY, Leipold HW. Arnold-Chiari malformation and associated anomalies in calves. *Acta Neuropathol* 1977b; 39: 129-33.

Choi H, Kang S, Jeong S, Cho S, Lee K, Eom K, Lee H, Chang D, Yoon J, Lee Y. Imaging diagnosis-cerebellar vermis hypoplasia in a Miniature Schnauzer. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 129-31.

Churcher RK, Child G. Chiari 1/syringomyelia complex in a King Charles Spaniel. *Aust Vet J* 2000; 78: 92-5.

Cleland J. Contribution to the study of spina bifida, encephalocele, and anencephalus. *J Anat Physiol* 1883; 17: 257-92.

Cornips EM, Overvliet GM, Weber JW, Postma AA, Hoeberigs CM, Baldewijns MM, Vles JS. The clinical spectrum of Blake's pouch cyst: report of six illustrative cases. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1057-64.

Correa GG, Amaral LF, Vedolin LM. Neuroimaging of Dandy-Walker malformation: new concepts. *Top Magn Reson Imaging* 2011; 22: 303-12.

Cotes C, Bonfante E, Lazor J, Jadhav S, Caldas M, Swischuk L, Riascos R. Congenital basis of posterior fossa anomalies. *Neuroradiol J* 2015; 28: 238-53.

Couturier J, Rault D, Cauzinille L. Chiari-like malformation and syringomyelia in normal cavalier King Charles spaniels: a multiple diagnostic imaging approach. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 438-43.

Cross HR, Cappello R, Rusbridge C. Comparison of cerebral cranium volumes between cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 399-405.

D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant *reeler*. *Nature* 1995; 374: 719-23.

D'Arcangelo G. Reelin in the Years: Controlling Neuronal Migration and Maturation in the Mammalian Brain. *Advances in Neuroscience* 2014; 2014: 19.

Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1914; 8: 406-82.

De Lahunta A, Glass E (2009) *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*, 3rd edn. Saunders Elsevier, Philadelphia. 348-88

DeSilva U, D'Arcangelo G, Braden VV, Chen J, Miao GG, Curran T, Green ED. The human reelin gene: isolation, sequencing, and mapping on chromosome 7. *Genome Res* 1997; 7: 157-64.

Dewey CW, Berg JM, Barone G, Marino DJ, Stefanacci JD. Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 1270-5, 50-1.

Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 143-54.

Dow RS. Partial agenesis of the cerebellum in dogs. *The Journal of Comparative Neurology* 1940; 72: 569-86.

Driver CJ, Rusbridge C, Cross HR, McGonnell I, Volk HA. Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract* 2010a; 51: 382-6.

Driver CJ, Rusbridge C, McGonnell IM, Volk HA. Morphometric assessment of cranial volumes in age-matched Cavalier King Charles spaniels with and without syringomyelia. *Vet Rec* 2010b; 167: 978-9.

Duru S, Ceylan S, Ceylan S. Comparative effects of valproic acid sodium for Chiari-like malformation at 9 and 10 days of gestation in the rat. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 399-404.

Economou A, Katsetos CD. Patterns of cognitive and fine motor deficits in a case of Dandy-Walker continuum. *J Child Neurol* 2012; 27: 930-7.

Evans HE, De Lahunta A (2013) MILLER'S ANATOMY of the DOG, 4th edn. Elsevier Saunders, St. Louis. 84-5; 688-92

Fankhauser R. Hydrocephalus-Studien. *Schweiz Arch Tierheilk* 1959; 101: 407-

16.

Fernandes YB, Perestrelo PF, Noritomi PY, Mathias RN, Silva JV, Joaquim AF. 3-D simulation of posterior fossa reduction in Chiari I. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 405-8.

Filler AG. The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *Nature Precedings* 2009; 7: 1-69.

Fischer A, Rentmeister K, Lindsteding S, Bernardino F, Manz E. VLDLR-associated cerebellar hypoplasia in Eurasier dogs. *Proceedings 28th Symposium ESVN-ECVN Amsterdam, The Netherlands 18th–19th September 2015. J Vet Intern Med.* 2016; 30(1): 440–68.

Frauchiger E, Fankhauser R. Arnold-Chiari-Hirnmissbildung mit Spina bifida und Hydrozephalus beim Kalb. *Schweiz Arch Tierheilk* 1952; 94: 145-9.

Freeman AC, Platt SR, Kent M, Huguet E, Rusbridge C, Holmes S. Chiari-like malformation and syringomyelia in American Brussels Griffon dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1551-9.

Friede RL (1975) *Developmental Neuropathology*, 1st edn. Springer-Verlag, Wien

Friede RL, Roessmann U. Chronic tonsillar herniation: an attempt at classifying chronic herniations at the foramen magnum. *Acta Neuropathol* 1976; 34: 219-35.

Garcia-Real I, Kass PH, Sturges BK, Wisner ER. Morphometric analysis of the cranial cavity and caudal cranial fossa in the dog: a computerized tomographic study. *Vet Radiol Ultrasound* 2004; 45: 38-45.

Gardner WJ. Hydrodynamic factors in Dandy-Walker and Arnold-Chiari

malformations. Childs Brain 1977; 3: 200-12.

Garel C, Fallet-Bianco C, Guibaud L. The fetal cerebellum: development and common malformations. J Child Neurol 2011; 26: 1483-92.

Gerber M, Fischer A, Jagannathan V, Drogemuller M, Drogemuller C, Schmidt MJ, Bernardino F, Manz E, Matiassek K, Rentmeister K, Leeb T. A deletion in the VLDLR gene in Eurasier dogs with cerebellar hypoplasia resembling a Dandy-Walker-like malformation (DWLM). PLoS One 2015; 10: e0108917.

Goel A. Is atlantoaxial instability the cause of Chiari malformation? Outcome analysis of 65 patients treated by atlantoaxial fixation. J Neurosurg Spine 2015; 22: 116-27.

Goldstein F, Kepes JJ. The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. J Neuropathol Exp Neurol 1966; 25: 654-66.

Gross B, Garcia-Tapia D, Riedesel E, Ellinwood NM, Jens JK. Normal canine brain maturation at magnetic resonance imaging. Vet Radiol Ultrasound 2010; 51: 361-73.

Gruys E. Dicephalus, spina bifida, Arnold-Chiari malformation and duplication of thoracic organs in a calf. Description of the case and critical discussion of the pathogenesis of the Arnold-Chiari malformation. Zentralbl Veterinarmed A 1973; 20: 789-800.

Guibaud L, Larroque A, Ville D, Sanlaville D, Till M, Gaucherand P, Pracros JP, des Portes V. Prenatal diagnosis of 'isolated' Dandy-Walker malformation: imaging findings and prenatal counselling. Prenat Diagn 2012; 32: 185-93.

Gunberg DL. Spina bifida and the Arnold-Chiari malformation in the progeny of trypan blue injected rats. Anat Rec 1956; 126: 343-67.

Hiraga T, Abe M. Two calves of Arnold-Chiari malformation and their craniums. *Nihon Juigaku Zasshi* 1987; 49: 651-6.

Imataka G, Yamanouchi H, Arisaka O. Dandy-Walker syndrome and chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto)* 2007; 47: 113-8.

Ivashchuk G, Loukas M, Blount JP, Tubbs RS, Oakes WJ. Chiari III malformation: a comprehensive review of this enigmatic anomaly. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 2035-40.

Jaggy A (2007) *Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie*, 2nd edn. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover. 385-6

Jha VC, Kumar R, Srivastav AK, Mehrotra A, Sahu RN. A case series of 12 patients with incidental asymptomatic Dandy-Walker syndrome and management. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 861-7.

Karagoz F, Izgi N, Kapijicijoglu Sencer S. Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 165-71; discussion 71.

Keller K, Niedoba T. Untersuchungen an Doppelmonstren des Rindes im Sinne der Zwillingsforschung. *Zeitschrift für Züchtung. Reihe B, Tierzüchtung und Züchtungsbiologie einschließlich Tierernährung* 1937; 37: 245-93.

Khalsa SSS, Geh N, Martin BA, Allen PA, Strahle J, Loth F, Habtzghi D, Urbizu Serrano A, McQuaide D, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Morphometric and volumetric comparison of 102 children with symptomatic and asymptomatic Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 21: 65-71.

Kim IK, Wang KC, Kim IO, Cho BK. Chiari 1.5 malformation : an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 48: 375-9.

Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, Parisot D, Brunelle F. Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 484-9.

Knowler SP, McFadyen AK, Freeman C, Kent M, Platt SR, Kibar Z, Rusbridge C. Quantitative analysis of Chiari-like malformation and syringomyelia in the Griffon Bruxellois dog. *PLoS One* 2014; 9: e88120.

Kobatake Y, Miyabayashi T, Yada N, Kachi S, Ohta G, Sakai H, Maeda S, Kamishina H. Magnetic resonance imaging diagnosis of Dandy-Walker-like syndrome in a wire-haired miniature dachshund. *J Vet Med Sci* 2013; 75: 1379-81.

Kolb LE, Arlier Z, Yalcinkaya C, Ozturk AK, Moliterno JA, Erturk O, Bayrakli F, Korkmaz B, DiLuna ML, Yasuno K, Bilguvar K, Ozelik T, Tuysuz B, State MW, Gunel M. Novel VLDLR microdeletion identified in two Turkish siblings with pachygyria and pontocerebellar atrophy. *Neurogenetics* 2010; 11: 319-25.

König HE, Liebich H-G (2009) *Anatomie der Haussäugetiere*, 4th edn. Schattauer, Stuttgart. 47-76; 490-4

Kornegay JN. Cerebellar vermian hypoplasia in dogs. *Vet Pathol* 1986; 23: 374-9.

Krogness KG. Posterior fossa measurements. I. The normal size of the posterior fossa. *Pediatr Radiol* 1978; 6: 193-7.

Kruer MC, Jepperson TN, Weimer JM, Mroch A, Davis-Keppen L, Crotwell P, Parboosingh J. Mutations in VLDLR associated with ataxia with secondary vitamin E deficiency. *Mov Disord* 2013; 28: 1904-5.

LeClerc S, Lopez A, Illanes O. Central nervous system and vertebral malformation resembling the Arnold-Chiari syndrome in a Simmental calf. *Can Vet J* 1997; 38: 300-1.

Lee GH, D'Arcangelo G. New Insights into Reelin-Mediated Signaling Pathways. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 122.

Leibovitz Z, Shkolnik C, Haratz KK, Malinger G, Shapiro I, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 2: application of nomograms to fetuses with posterior fossa malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014a; 44: 581-7.

Leibovitz Z, Shkolnik C, Haratz KK, Malinger G, Shapiro I, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 1: comparison of new and established nomograms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014b; 44: 575-80.

Leibovitz Z, Haratz KK, Malinger G, Shapiro I, Pressman C. Fetal posterior fossa dimensions: normal and anomalous development assessed in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014c; 43: 147-53.

Lichtenstein BW. Distant neuroanatomic complications of spina bifida (spinal dysraphism): Hydrocephalus, arnold-chiari deformity, stenosis of the aqueduct of sylvius, etc.; pathogenesis and pathology. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1942; 47: 195-214.

Lim JH, Kim DY, Yoon JH, Kim WH, Kweon OK. Cerebellar vermian hypoplasia in a Cocker Spaniel. *J Vet Sci* 2008; 9: 215-7.

Lirng JF, Fuh JL, Chen YY, Wang SJ. Posterior cranial fossa crowdedness is related to age and sex: an magnetic resonance volumetric study. *Acta Radiol* 2005; 46: 737-42.

Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MP. Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations. *Vet Rec* 2003; 153: 260-3.

MacKillop E. Magnetic resonance imaging of intracranial malformations in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: S42-51.

Madarame H, Azuma K, Nozaki H, Konno S. Cerebellar hypoplasia associated with Arnold-Chiari malformation in a Japanese shorthorn calf. *J Comp Pathol* 1991; 104: 1-5.

Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. The fetal cerebellum. Pitfalls in diagnosis and management. *Prenat Diagn* 2009; 29: 372-80.

Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold--Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1981; 50: 29-55.

McCain S, Souza M, Ramsay E, Schumacher J, Hecht S, Thomas W. Diagnosis and surgical treatment of a Chiari I-like malformation in an African lion (*Panthera leo*). *J Zoo Wildl Med* 2008; 39: 421-7.

McClelland S, 3rd, Ukwuoma OI, Lunos S, Okuyemi KS. The natural history of Dandy-Walker syndrome in the United States: A population-based analysis. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6: 23-6.

Micalizzi A, Moroni I, Ginevrino M, Biagini T, Mazza T, Romani M, Valente EM. Very mild features of dysequilibrium syndrome associated with a novel VLDLR missense mutation. *Neurogenetics* 2016; 17: 191-5.

Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, Speer MC. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 1999; 44: 1005-17.

Milhorat TH, Nishikawa M, Kula RW, Dlugacz YD. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 1117-27.

Millen KJ, Gleeson JG. Cerebellar development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 12-9.

Moheb LA, Tzschach A, Garshasbi M, Kahrizi K, Darvish H, Heshmati Y, Kordi A, Najmabadi H, Ropers HH, Kuss AW. Identification of a nonsense mutation in the very low-density lipoprotein receptor gene (VLDLR) in an Iranian family with dysequilibrium syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 270-3.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1984a) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Band 1: Bewegungsapparat, 5th edn. Parey Verlag, Berlin. 144-8

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1984b) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Band 4: Nervensystem Sinnesorgane Endokrine Drüsen, 5th edn. Parey Verlag, Berlin. 96-108

Niesen CE. Malformations of the posterior fossa: current perspectives. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9: 320-34.

Nigri F, Cabral IF, da Silva RT, Pereira HV, Ribeiro CR. Dandy-walker malformation and down syndrome association: good developmental outcome and successful endoscopic treatment of hydrocephalus. *Case Rep Neurol* 2014; 6: 156-60.

Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 1997; 86: 40-7.

Notaridis G, Ebbing K, Giannakopoulos P, Bouras C, Kovari E. Neuropathological analysis of an asymptomatic adult case with Dandy-Walker variant. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 344-50.

Noureddine C, Harder R, Olby NJ, Spaulding K, Brown T. Ultrasonographic appearance of Dandy Walker-like Syndrome in a Boston Terrier. *Vet Radiol*

Ultrasound 2004; 45: 336-9.

Nyland H, Krogness KG. Size of posterior fossa in Chiari type 1 malformation in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 1978; 40: 233-42.

Onar V, Gunes H. On the variability of skull shape in German shepherd (Alsatian) puppies. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 272: 460-6.

Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 36-53.

Park C, Kang BT, Yoo JH, Park HM. Syringomyelia in three small breed dogs secondary to Chiari-like malformation: clinical and diagnostic findings. *J Vet Sci* 2009; 10: 365-7.

Pascual-Castroviejo I, Velez A, Pascual-Pascual SI, Roche MC, Villarejo F. Dandy-Walker malformation: analysis of 38 cases. *Childs Nerv Syst* 1991; 7: 88-97.

Pass DA, Howell JM, Thompson RR. Cerebellar malformation in two dogs and a sheep. *Vet Pathol* 1981; 18: 405-7.

Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1074-87.

Peach B. Arnold-Chiari malformation: anatomic features of 20 cases. *Arch Neurol* 1965; 12: 613-21.

Phemister RD, Young S. The postnatal development of the canine cerebellar cortex. *J Comp Neurol* 1968; 134: 243-54.

Pillay PK, Awad IA, Little JR, Hahn JF. Symptomatic Chiari malformation in adults: a new classification based on magnetic resonance imaging with clinical

and prognostic significance. *Neurosurgery* 1991; 28: 639-45.

Plessas IN, Rusbridge C, Driver CJ, Chandler KE, Craig A, McGonnell IM, Brodbelt DC, Volk HA. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Rec* 2012; 171: 501.

Poretti A, Ashmawy R, Garzon-Muvdi T, Jallo GI, Huisman TA, Raybaud C. Chiari Type 1 Deformity in Children: Pathogenetic, Clinical, Neuroimaging, and Management Aspects. *Neuropediatrics* 2016; 47: 293-307.

Ranaivoson FM, von Daake S, Comoletti D. Structural Insights into Reelin Function: Present and Future. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 137.

Reigner A, de Lahitte MJD, Delisle MB, Dubois GG. Dandy-Walker syndrome in a kitten. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993; 29: 514-8.

Rijken BF, Lequin MH, van der Lijn F, van Veelen-Vincent ML, de Rooi J, Hoogendam YY, Niessen WJ, Mathijssen IM. The role of the posterior fossa in developing Chiari I malformation in children with craniosynostosis syndromes. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;

Robinson AJ, Ederies MA. Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 312-20.

Royaux I, Lambert de Rouvroit C, D'Arcangelo G, Demirov D, Goffinet AM. Genomic organization of the mouse reelin gene. *Genomics* 1997; 46: 240-50.

Rusbridge C, MacSweeney JE, Davies JV, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, Cappello R, Wheeler SJ. Syringohydromyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 34-41.

Rusbridge C, Knowler SP. Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and

syringomyelia (Chiari type I malformation) in cavalier King Charles spaniels. Vet Rec 2003; 153: 107-12.

Rüsse I, Sinowatz F (2008) Lehrbuch der Embryologie der Haustiere, 3rd edn. Hohnholt, Bremen. 229-40; 374-7

Sanchis-Mora S, Pelligand L, Thomas CL, Volk HA, Abeyesinghe SM, Brodbelt DC, Church DB, Thomson PC, McGreevy PD, O'Neill DG. Dogs attending primary-care practice in England with clinical signs suggestive of Chiari-like malformation/syringomyelia. Vet Rec 2016; 179: 436.

Sasaki-Adams D, Elbabaa SK, Jewells V, Carter L, Campbell JW, Ritter AM. The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes. J Neurosurg Pediatr 2008; 2: 194-9.

Schade W. Die kaudale Verlagerung des Kleinhirns beim Kalb (Arnold-Chiari-Anomalie), Bildbericht. Dtsch tierärztl Wschr 1974; 81: 91.

Schlotawa L, Hotz A, Zeschnigk C, Hartmann B, Gartner J, Morris-Rosendahl D. Cerebellar ataxia, mental retardation and dysequilibrium syndrome 1 (CAMRQ1) caused by an unusual constellation of VLDLR mutation. J Neurol 2013; 260: 1678-80.

Schmidt MJ, Jawinski S, Wigger A, Kramer M. Imaging diagnosis--Dandy Walker malformation. Vet Radiol Ultrasound 2008; 49: 264-6.

Schmidt MJ, Biel M, Klumpp S, Schneider M, Kramer M. Evaluation of the volumes of cranial cavities in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and other brachycephalic dogs as measured via computed tomography. Am J Vet Res 2009; 70: 508-12.

Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, Failing K, Kramer M. Cephalometric

measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 436-40.

Schmidt MJ, Kramer M, Ondreka N. Comparison of the relative occipital bone volume between Cavalier King Charles spaniels with and without syringohydromyelia and French bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 540-4.

Schmidt MJ, Amort KH, Failing K, Klingler M, Kramer M, Ondreka N. Comparison of the endocranial- and brain volumes in brachycephalic dogs, mesaticephalic dogs and Cavalier King Charles spaniels in relation to their body weight. *Acta Vet Scand* 2014; 56: 30.

Schnorr B, Kressin M (2001) *Embryologie der Haustiere*, 4th edn. Enke Verlag, Stuttgart. 122-32

Shamir MH, Horowitz IH, Yakobson B, Ofri R. Arnold-Chiari malformation in a captive African lion cub. *J Wildl Dis* 1998; 34: 661-6.

Shaw TA, McGonnell IM, Driver CJ, Rusbridge C, Volk HA. Increase in cerebellar volume in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and its role in the development of syringomyelia. *PLoS One* 2012; 7: e33660.

Shekdar K. Posterior fossa malformations. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 228-41.

Sim KB, Lee JY, Phi JH, Kim SK, Wang KC. Experimental models of spinal open neural tube defect and Chiari type II malformation. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 1435-49.

Sonmez FM, Gleeson JG, Celep F, Kul S. The very low density lipoprotein receptor-associated pontocerebellar hypoplasia and dysmorphic features in three Turkish patients. *J Child Neurol* 2013; 28: 379-83.

Spennato P, Mirone G, Nastro A, Buonocore MC, Ruggiero C, Trischitta V, Aliberti F, Cinalli G. Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1665-81.

Steinlin M. Non-progressive congenital ataxias. *Brain Dev* 1998; 20: 199-208.

Stevenson KL. Chiari Type II malformation: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E5.

Stovner LJ, Bergan U, Nilsen G, Sjaastad O. Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari I malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology* 1993; 35: 113-8.

Taggart JK, Walker AE. Congenital atresia of the foramen of Luschka and Magendie. *Arch Neurol Psychiatry* 1942; 48: 583–612.

Teng P, Papatheodorou C. Arnold-Chiari Malformation with Normal Spine and Cranium. *Arch Neurol* 1965; 12: 622-4.

Thames RA, Robertson ID, Flegel T, Henke D, O'Brien DP, Coates JR, Olby NJ. Development of a morphometric magnetic resonance image parameter suitable for distinguishing between normal dogs and dogs with cerebellar atrophy. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 246-53.

Trigylidas T, Baronia B, Vassilyadi M, Ventureyra EC. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 329-36.

Trommsdorff M, Gotthardt M, Hiesberger T, Shelton J, Stockinger W, Nimpf J, Hammer RE, Richardson JA, Herz J. Reeler/Disabled-like disruption of neuronal migration in knockout mice lacking the VLDL receptor and ApoE receptor 2. *Cell* 1999; 97: 689-701.

Tubbs RS, Wellons JC, 3rd, Oakes WJ. Occipital encephalocele, lipomeningomyelocele, and Chiari I malformation: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 50-3.

Tubbs RS, Oakes WJ. Treatment and management of the Chiari II malformation: an evidence-based review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 375-81.

Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, Chern JJ, Wellons JC, 3rd, Rozzelle CJ, Blount JP, Oakes WJ. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 248-56.

Tubbs RS, Demerdash A, Vahedi P, Griessenauer CJ, Oakes WJ. Chiari IV malformation: correcting an over one century long historical error. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1175-9.

Tuch K, Pohlenz J. Partielle Cerebellarhernie beim Löwen (*Panthera leo* L.). Patologische Befunde am Kleinhirn und am Schädelskelett. *Vet Pathol* 1973; 10: 299-306.

Turkmen S, Hoffmann K, Demirhan O, Aruoba D, Humphrey N, Mundlos S. Cerebellar hypoplasia, with quadrupedal locomotion, caused by mutations in the very low-density lipoprotein receptor gene. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1070-4.

Upchurch JJ, McGonnell IM, Driver CJ, Butler L, Volk HA. Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec* 2011; 169: 277.

Valence S, Garel C, Barth M, Toutain A, Paris C, Amsallem D, Barthez MA, Mayer M, Rodriguez D, Burglen L. RELN and VLDLR mutations underlie two distinguishable clinico-radiological phenotypes. *Clin Genet* 2016; 90: 545-9.

Van den Akker S. Arnold-Chiari Malformation in Animals. In: Symposium Über Vergleichende Neuropathologie. Frauchiger E, Seitelberger F, eds.: Springer

Berlin Heidelberg 1962: 39-44.

Vasudevan C, McKechnie L, Levene M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of corpus callosum and cerebellar malformations. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 295-300.

Vega A, Quintana F, Berciano J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J Neurol Sci* 1990; 99: 137-45.

Vickers TH. Die experimentelle Erzeugung der Arnold-Chiari Missbildung durch Trypanblau. *Beitr. path. Anat.* 1961; 124: 295-310.

Wakeling EL, Jolly M, Fisk NM, Gannon C, Holder SE. X-linked inheritance of Dandy-Walker variant. *Clin Dysmorphol* 2002; 11: 15-8.

Warf BC, Dewan M, Mugamba J. Management of Dandy-Walker complex-associated infant hydrocephalus by combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 377-83.

Warkany J, Wilson JG, Geiger JF. Myeloschisis and myelomeningocele produced experimentally in the rat. *J Comp Neurol* 1958; 109: 35-64.

Weimer J, Cohen M, Wiedemann U, Heinrich U, Jonat W, Arnold N. Proof of partial imbalances 6q and 11q due to maternal complex balanced translocation analyzed by microdissection of multicolor labeled chromosomes (FISH-MD) in a patient with Dandy-Walker variant. *Cytogenet Genome Res* 2006; 114: 235-9.

Willhite CC. Dose-response relationships of retinol in production of the Arnold-Chiari malformation. *Toxicol Lett* 1984; 20: 257-62.

Wolpert SM, Anderson M, Scott RM, Kwan ES, Runge VM. Chiari II malformation: MR imaging evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 1033-42.

Wuest A, Surbek D, Wiest R, Weisstanner C, Bonel H, Steinlin M, Raio L, Tutschek B. Enlarged posterior fossa on prenatal imaging: differential diagnosis, associated anomalies and postnatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 837-43.

VIII. DANKSAGUNG

Zuallererst herzlichen Dank an meine Betreuerin Prof. Andrea Fischer für die großartige Unterstützung und die viele Zeit, die sie in die Arbeit investiert hat.

Vielen Dank auch an Frau Prof. Andrea Meyer-Lindenberg und Dr. Andreas Brühshwein. Ohne die uneingeschränkte Unterstützung der Chirurgischen Tierklinik wäre diese Arbeit nicht in diesem Maße möglich gewesen.

Ebenfalls gilt ein großer Dank Joanna Ficek und Dr. Andre Klim aus dem StaBLab der Statistischen Fakultät für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung unserer Ergebnisse.

Ein besonderer Dank liebe Birgit für das Brennen etlicher MRT-Serien.

Ich möchte im Besonderen allen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik danken, mit denen ich fast zehn Jahre in unterschiedlichsten Positionen zusammen gearbeitet habe. Insbesondere dem Team der Neurologie, Andrea, Pia, Velia, Franzi, Elisabeth, Andrey und Clara. Aber auch vor allem Susi, Imre, Norbert, Irinia, Amelie, Susanne, Silvi, Steffi, Jessi und Lutzi. Es hat viel Spaß gemacht mit euch zu arbeiten und ich habe viel gelernt.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern dafür danken, dass sie immer an mich geglaubt und mich die ganzen Jahre tatkräftig unterstützt haben.

Vielen, vielen Dank an meine Liebste, Tanja, für unzählige Korrektur-Stunden an dieser Arbeit und natürlich für alles andere, was Du in den letzten acht Jahren sonst noch für mich gemacht hast.

Abschließend noch ein besonderer Dank an Yuki und Schmelle für Stunden der Entspannung und der Ablenkung vom Arbeitsstress.